

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年3月13日 (13.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/020723 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 487/04, A61K 31/519,
31/5377, A61P 25/16, 25/24, 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08666

(22) 国際出願日: 2002年8月28日 (28.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-262095 2001年8月30日 (30.08.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和
醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 新井仁 (ARAI,Hi-
toshi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土
狩1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 町井大祐 (MACHII,Daisuke) [JP/JP];

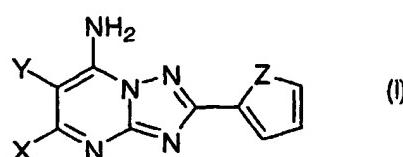
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協
和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).
蘿原浩二 (HAGIHARA,Koji) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡
県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社
医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 市村通朗
(ICHIMURA,Michio) [JP/JP]; 〒194-8533 東京都町田
市旭町3丁目6番6号 協和醸酵工業株式会社 東
京研究所内 Tokyo (JP). 櫻園淳一 (ENOKIZONO,Ju-
nichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩
1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 塩崎静男 (SHIOZAKI,Shizuo) [JP/JP];
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協
和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).
島田純一 (SHIMADA,Junichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静
岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株
式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 鈴木公二
(SUZUKI,Koji) [JP/JP]; 〒590-8554 大阪府堺市高須
町一丁1番53号 協和醸酵工業株式会社 堀研究所
内 Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

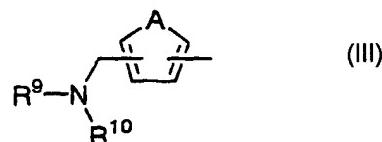
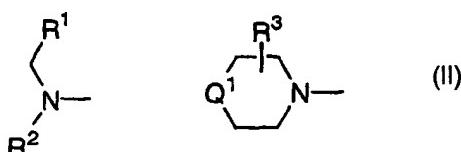
[統葉有]

(54) Title: [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体



(57) Abstract: A [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivative represented by the formula (I): (I) wherein Y represents hydrogen or (un)substituted lower alkyl; Z represents oxygen or sulfur; and X represents (II) or (III) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative. They have an antagonistic activity against an adenosine A_{2A} receptor and are useful for treatments for and/or prevention of various diseases attributable to the hyperexcitability of an adenosine A_{2A} receptor, e.g., parkinsonism.



WO 03/020723 A1

[統葉有]



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

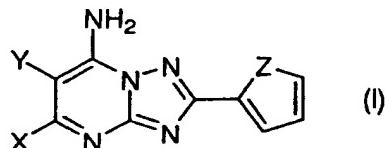
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

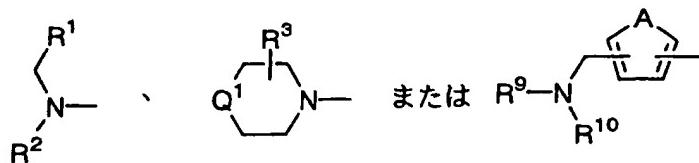
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

アデノシンA_{2A}受容体に対する拮抗作用を有し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病等の治療および／または予防に有用な式(I)



(式中、Yは水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル基を表し、Zは酸素原子または硫黄原子を表し、Xは



を表す)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

明 細 書

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体

技術分野

本発明は、アデノシンA_{2A}受容体に対する拮抗作用を有し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病等の治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

アデノシンは、アデノシンA_{2A}受容体を介して神経伝達物質の作用を減弱することが知られている〔ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Eur. J. Pharmacol.) , 168, 285 (1989)〕。従って、アデノシンA_{2A}受容体に対して拮抗作用を有する物質には、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病、痴呆、または鬱病等に対する治療および／または予防剤としての有用性が期待される。

一方、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体として、動脈硬化性血管肥厚に対して抑制作用を有する化合物（特開平4-99775号公報および特開平3-118383号公報）、血管拡張作用、降圧作用、血小板凝集抑制作用、およびコレステロール低下作用を有する化合物（特開昭57-35592号公報）、抗腫瘍作用を有する化合物（特開昭55-51089号公報）、循環器系疾患、とりわけ脳循環器系疾患の治療薬として有用な化合物（特開平2-212488号公報）、偏頭痛の治療・予防薬として有用な化合物（WO00/56336公報）、サイクリックグアノシン3'5'-リン酸-ホスホジエステラーゼ(cGMP-PDE)阻害作用、トロンボキサンA₂(TXA₂)合成酵素阻害作用を有する化合物（US6,114,338公報）、ならびに脂肪蓄積抑制作用を有する化合物（WO00/44754公報）が知られている。さらに、アデノシン受容体拮抗作用および中枢神経系に対する作用を有する[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体について、WO99/43678公報に記載されている。また、パーキンソン病に対して有効性を示すトリアゾロピリミジン誘導体として、WO98/42711公報

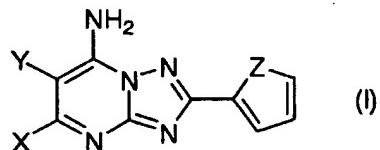
およびWO00/17201公報に[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体が記載されている。

発明の開示

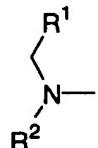
本発明の課題は、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病等の治療および／または予防に有効な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(12)に関する。

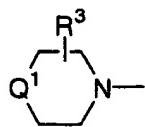
(1) 式(I)



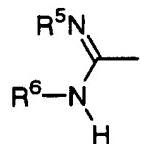
{式中、Yは水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル基を表し、Zは酸素原子または硫黄原子を表し、Xは



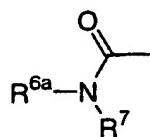
(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換の複素環基を表し、R²は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す。ただし、Yが水素原子であり、かつR¹が置換もしくは非置換のアリール基または置換もしくは非置換のアラルキル基である場合、R²は水素原子または低級アルキル基ではない)、



{式中、Q¹は酸素原子、-CH₂-または-NR⁴- [式中、R⁴は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基または

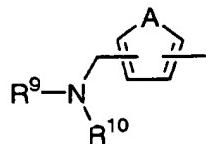


(式中、R⁵は置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表し、R⁶は置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す)を表す]を表し、R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基または

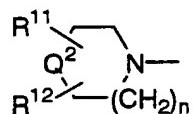


[式中、R^{6a}は前記R⁶と同義であり、R⁷は水素原子または-CH₂—R⁸ (式中、R⁸は置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]を表す。ただし、Yが水素原子である場合、Q¹は酸素原子または-NR^{4a}- (式中、R^{4a}は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル基、置換

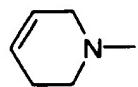
もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す)ではなく、かつQ¹が-CH₂-である場合には、R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアリール基ではない} または



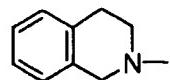
{式中、Aは酸素原子、硫黄原子または-CH=CH-を表し、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表すか、あるいはR⁹およびR¹⁰が隣接するNと一緒にになって



[式中、Q²は酸素原子、硫黄原子、-NH-または-CH₂-を表し、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の複素環基、低級アルコキシル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基、-COR¹³ (式中、R¹³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のアリール基または置換もしくは非置換の複素環基を表す)、-NHCOR^{13a} (式中、R^{13a}は前記R¹³と同義である) または-OCOR^{13b} (式中、R^{13b}は前記R¹³と同義である) を表し、nは0~5の整数を表す]、



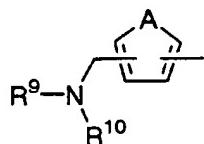
または



を形成する} を表す} で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

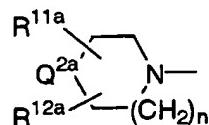
(2) Zが酸素原子である上記(1)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(3) Xが



(式中、A、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である) であり、Yが水素原子である上記(1)または(2)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

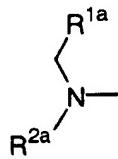
(4) Aが-CH=CH-であり、R⁹およびR¹⁰が隣接するNと一緒にになって



[式中、nは前記と同義であり、Q^{2a}は-NH-を表し、R^{11a}およびR^{12a}はそれぞれ独立して水素原子または-COR^{13c} (式中、R^{13c}は水素原子、低級アルキル基または複素環基を表す) を表す] を形成する上記(3)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(5) Aが硫黄原子であり、R⁹およびR¹⁰の一方が水素原子、他方が置換低級アルキル基である上記(3)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(6) Xが



(式中、R^{1a}は置換もしくは非置換の複素環基を表し、R^{2a}は置換もしくは非置換の低級アルキル基または置換もしくは非置換のアラルキル基を表す)であり、Yが水素原子である上記(1)または(2)記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

(7) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(8) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA_{2A}受容体拮抗剤。

(9) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療および／または予防剤。

(10) アデノシンA_{2A}受容体拮抗剤の製造のための上記(1)～(6)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(11) パーキンソン病治療および／または予防剤の製造のための上記(1)～(6)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

(12) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することからなるパーキンソン病治療および／または予防方法。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)の各基の定義において、低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、モノ低級アルキルアミノ基、

ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、アラルキル基およびヘテロアリール低級アルキル基の低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1~10、好ましくは炭素数1~8のアルキル基、より具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、ネオベンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等があげられる。ジ低級アルキルアミノ基における2個のアルキル基は同一でも異なっていてもよい。

シクロアルキル基としては、例えば員数3~8のシクロアルキル基、より具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子の各原子を意味する。

低級アルケニル基としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~6のアルケニル基、より具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、メタクリル基、クロチル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等があげられる。

低級アルキニル基としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~6のアルキニル基、より具体的にはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ベンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

アリール基およびアラルキル基のアリール部分としては、例えば5~14員環の単環性、2環性または3環性のアリール基、より具体的にはフェニル基、ナフチル基、インデニル基、インダニル基、アントリル基等があげられる。

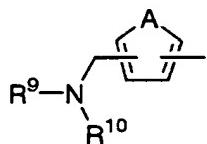
複素環基としては、例えば1または2個以上のヘテロ原子（例えば酸素原子、窒素原子、硫黄原子等）を環構成原子として含む5~14員環の単環性、2環性または3環性の芳香族複素環基およびこれらの芳香族複素環基において部分的にまたは全てが飽和した複素環基があげられ、より具体的にはフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ピリジル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、インドリル基、キノリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル

基、ピラジニル基、ピリダジニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ブリニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、ピベリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基等があげられる。ヘテロアリール低級アルキル基におけるヘテロアリール部分としては、例えば上記複素環基のうち、芳香族性を有するものがあげられる。

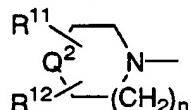
式(I)の各基の定義において、置換低級アルキル基、置換低級アルコキシカルボニル基、置換シクロアルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルキニル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換複素環基および置換ヘテロアリール低級アルキル基の置換基としては、同一または異なって、置換数1または2以上、好ましくは置換数1~3の置換基、例えば、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基（クロロメチル基、トリフルオロメチル基等）、ヒドロキシ低級アルキル基（ヒドロキシメチル基等）、低級アルコキシル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン化低級アルカノイル基（トリフルオロアセチル基等）、アリール基、アラルキル基（ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、2-フェニルプロピル基、ジフェニルメチル基、ナフチルメチル基等）、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アロイル基、複素環基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、メチレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基等があげられる。また、これらの官能基がさらに別の官能基を有していてもよく、具体的には、クロロフェニル基、メチルカルバモイル基、クロロベンジル基、低級アルコキシベンジル基、オキソピロリジニル基、メチルビペリジニル基等があげられる。ここで、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、ハロゲン化低級アルカノイル基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、

低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルチオ基の低級アルキル部分は、前記低級アルキル基と同義である。アリール基、アラルキル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基およびアロイル基のアリール部分は、前記アリール基と同義である。シクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子および複素環基はそれぞれ前記と同義である。ハロゲン化低級アルキル基およびハロゲン化低級アルカノイル基のハロゲン部分は、前記ハロゲン原子と同義である。ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基およびハロゲン化低級アルカノイル基において、それぞれハロゲン原子、ヒドロキシル基の置換位置は特に限定されない。また、ハロゲン原子およびヒドロキシル基の個数は特に限定されないが、好ましくは1~3である。

式(I)において、Xが



(式中、A、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である)であり、R⁹およびR¹⁰が隣接するNと一緒にになって



(式中、n、Q²、R¹¹およびR¹²はそれぞれ前記と同義である)を形成し、Q²が-NH-である場合、R¹¹およびR¹²のいずれか一方はQ²における窒素原子上に存在することが望ましい。

化合物(I)の薬理上許容される塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等をあげることができる。薬理上許容される金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等をあげることができ、薬理上許容されるアンモニウム塩としては、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩をあげることができる。薬理上許容される有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジン等の塩基

の付加塩をあげることができ、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニン等のアミノ酸の付加塩をあげることができる。薬理上許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩をあげることができる。

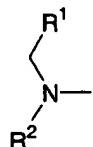
本発明における化合物(I)の中には種々の立体異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。本発明はこれらの可能な全ての異性体およびそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

次に、化合物(I)の製造方法について説明する。

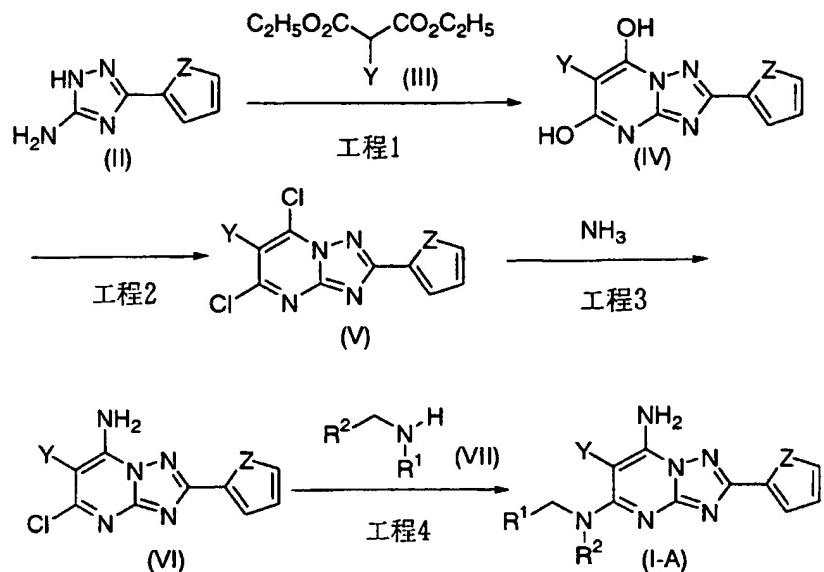
なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば、官能基の保護、脱保護〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.) (1981年)等参照〕等の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、例えば、以下に示す製造方法に従って得ることができる。

製造法1： 化合物(I)のうち、Xが



(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I-A)は、以下の工程1~4に従って製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)

[工程1]

特開平5-97855号公報に記載された方法により合成される化合物（II）を1～5当量の塩基の存在下、不活性溶媒中で1～5当量の化合物（III）と反応させることにより化合物（IV）を得ることができる。反応は、0～200°Cの間の温度、好ましくは室温～100°Cの間の温度で1～100時間程度で終了する。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、これらの任意の混合物等、好ましくはエタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン（DBU）等、好ましくは水素化ナトリウム、DBU等を用いることができる。

[工程2]

化合物（IV）をオキシ塩化リン、塩化チオニル等の塩素化剤、好ましくはオキ

シ塩化リンで処理することにより化合物（V）を得ることができる。反応は無溶媒または不活性溶媒中で行うことができ、1～5当量の塩素化剤を用いて、例えば室温～100°Cの間の温度で10分間～24時間程度で終了する。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、これらの任意の混合物等を用いることができる。

[工程3]

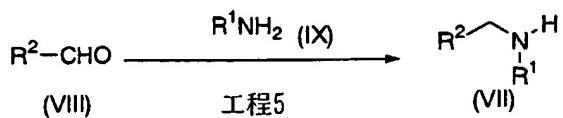
化合物（V）を適当な溶媒に飽和した1当量～大過剰量、好ましくは大過剰量のアンモニアと反応させることにより化合物（VI）を得ることができる。反応は、0～100°Cの間の温度で10分間～50時間程度で終了する。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、これらの任意の混合物等、好ましくはエタノール、アセトニトリル等を用いることができる。

[工程4]

化合物（VI）と1当量～大過剰量、好ましくは2～4当量の化合物（VII）とを、無溶媒または不活性溶媒中、通常、室温～150°Cの間の温度で10分間～72時間反応させることにより化合物（I-A）を得ることができる。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、これらの任意の混合物等、好ましくはエタノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。この反応は、0.5～10当量の、好ましくは2～4当量の塩基を添加して行ってもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸

化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム $tert$ -ブトキシド、ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）またはAG 1-X8（バイオラッド社製）等の各種塩基性アニオン交換レジン、モルホリノメチルポリスチレン等の各種固相担持塩基等、好ましくはDBU、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、AG 1-X8（バイオラッド社製）等が用いられる。

製造法2： 化合物(VII)としては、市販品または公知の方法によって合成された化合物を任意に用いることができるが、例えば以下に示す方法によって製造したものも用いることができる。

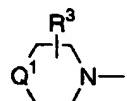


(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)

[工程5]

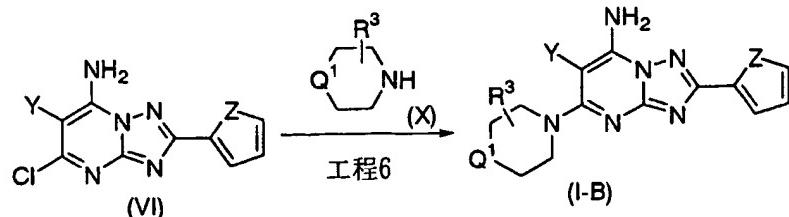
化合物(VIII)を1~10当量の還元剤の存在下、1~3当量の化合物(IX)と不活性溶媒中で反応させることにより、化合物(VII)を得ることができる。反応は、0~100°Cの間の温度で10分間~72時間程度で終了する。還元剤としては、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、固相担持された水素化ホウ素等を用いることができる。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ビリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、これらの任意の混合物等、好ましくはメタノール、クロロホルム、N-メチルピロリドン等を用いることができる。

製造法3： 化合物(I)のうち、Xが



(式中、Q¹およびR³はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I-B)は、以

以下の工程6に従って製造することができる。

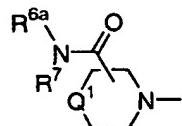


(式中、Q¹、R³、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)

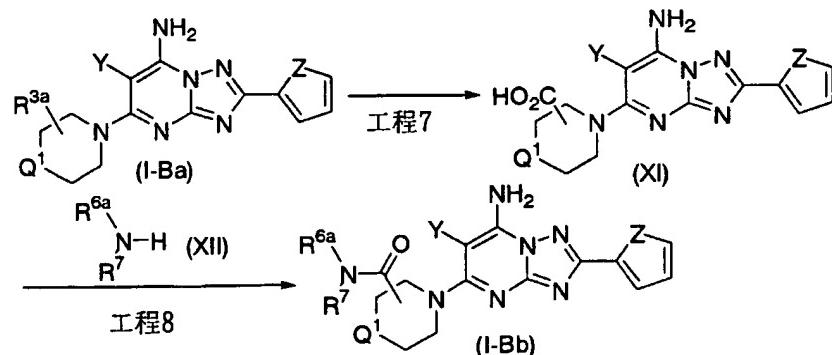
[工程6]

工程4に記載した方法に準じ、化合物（VI）と1当量～大過剰量、好ましくは2～4当量の化合物（X）とを、無溶媒または不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、通常、室温～150°Cの間の温度で、10分間～72時間反応させることにより化合物（I-B）を得ることができる。

製造法4： 化合物（I-B）のうち、Xが



(式中、Q¹、R^{6a}およびR⁷はそれぞれ前記と同義である) である化合物（I-Bb）は、化合物（I-B）のうち、R³が低級アルコキシカルボニル基である化合物（I-Ba）から以下の工程7～8に従って製造することもできる。



(式中、Y、Z、Q¹、R^{6a}およびR⁷はそれぞれ前記と同義であり、R^{3a}は前記と同義の低級アルコキシカルボニル基を表す)

[工程7]

化合物（XI）は、化合物（I-Ba）をプロトン性溶媒中、1当量～過剰量の塩基

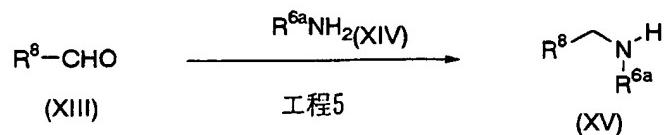
で処理することにより得ることができる。反応は0～100°Cの間の温度、好ましくは室温で、10分間～72時間程度で終了する。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブтокシド、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）またはAG 1-X8（バイオラッド社製）等の各種塩基性アニオン交換レジン等、好ましくは水酸化ナトリウム、AG 1-X8等を用いることができる。プロトン性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、水、これらの任意の混合物等を用いることができる。

[工程8]

化合物(XI)を不活性溶媒中、1～10当量の縮合剤の存在下、1～5当量の化合物(XII)と反応させることにより、化合物(I-Bb)を得ることができる。反応は0～150°Cの間の温度、好ましくは室温～80°Cの間の温度で、1～120時間程度で終了する。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、これらの任意の混合物等、好ましくはクロロホルム、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を用いることができる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソブロビルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはその塩酸塩、ポリスチレンに担持されたN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ポリスチレンに担持されたN-ベンジル-N'-シクロヘキシリカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド等、好ましくはN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはその塩酸塩、ポリスチレンに担持されたN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等を用いることができる。この反応は1～5当量の添加剤の共存下に行ってもよく、添加剤としては、例えば、N-ヒドロキシ琥珀酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリ

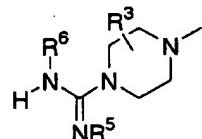
アゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン等、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いることができる。化合物(XII)としては、市販品または公知の方法によって合成された化合物を任意に用いることができるが、化合物(XII)のうち、R⁷が-CH₂-R⁸（式中、R⁸は前記と同義である）である化合物(XV)としては、例えば以下に示す方法によって製造したものも用いることができる。

製造法5： 化合物(XII)のうち、R⁷が-CH₂-R⁸（式中、R⁸は前記と同義である）である化合物(XV)は、化合物(XIII)および化合物(XIV)から工程5に記載した方法に従って製造することができる。

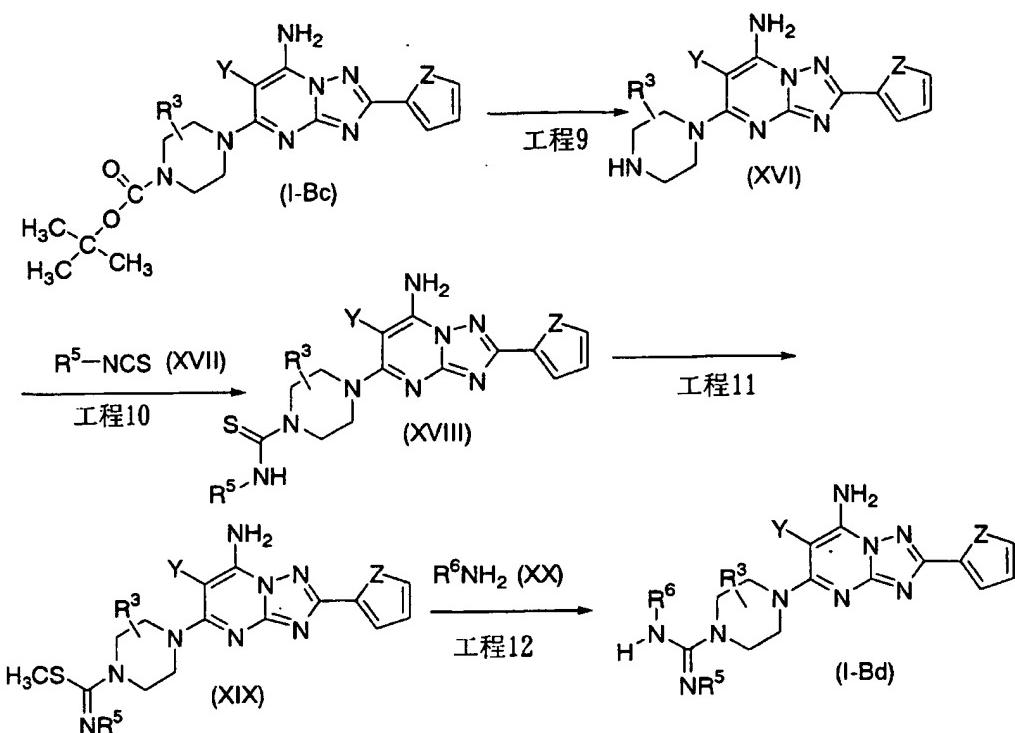


（式中、R^{6a}およびR⁸はそれぞれ前記と同義である）

製造法6： 化合物(I-B)のうち、Xが



（式中、R³、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である）である化合物(I-Bd)は、化合物(I-B)のうち、Q¹がtert-ブトキカルボニルアミノ基である化合物(I-Bc)から工程9～12に従って製造することもできる。



(式中、Y、Z、R³、R⁵およびR⁶はそれぞれ前記と同義である)

[工程9]

化合物(I-Bc)を無溶媒または不活性溶媒中、過剰量の酸で処理することにより、化合物(XVI)を得ることができる。反応は0～100°Cの間の温度、好ましくは室温前後で、10分間～24時間程度で終了する。酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸等を用いることができる。溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、蟻酸、酢酸、これらの任意の混合物等、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。

[工程10]

化合物(XVI)を不活性溶媒中、1～5当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(XVII)と反応させることにより、化合物(XVIII)を得ることができる。反応は0～100°Cの間の温度、好ましくは室温で、1～72時間程度で終了する。不活性溶媒としては、

その種類は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、これらの任意の混合物等、好ましくはクロロホルムを用いることができる。

[工程11]

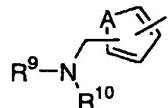
化合物(XVIII)を不活性溶媒中、1~10当量、好ましくは1.1~2当量のハロゲン化メチルを反応させることにより、化合物(XIX)を得ることができる。ハロゲン化メチルとしては、ヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチルのいずれか、好ましくはヨウ化メチルを用いることができる。反応は0~150°Cの間の温度、好ましくは40~80°Cの間の温度で、1~12時間で終了する。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、これらの任意の混合物等、好ましくはクロロホルムを用いることができる。この反応は0.5~10当量、好ましくは2~4当量の塩基を添加して行ってもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)またはAG 1-X8(バイオラッド社製)等の各種塩基性アニオン交換レジン、モルホリノメチルポリスチレン等の各種固相担持塩基等があげられる。

[工程12]

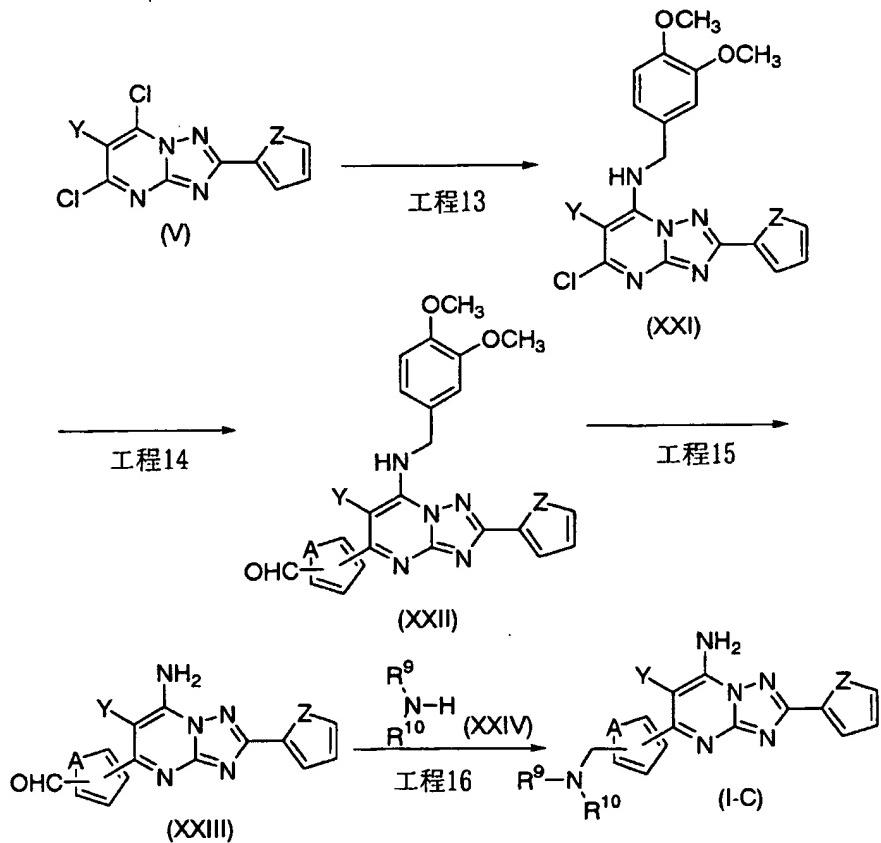
化合物(XIX)を、不活性溶媒中、1~10当量、好ましくは1.5~3当量の化合物(XX)と反応させることにより、化合物(I-Bd)を得ることができる。反応は室温~150°Cの間の温度、好ましくは60~100°Cの間の温度で、1~120時間程度で終

了する。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、これらの任意の混合物等、好ましくはジオキサンを用いることができる。

製造法 7： 化合物 (I) のうち、Xが



(式中、A、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I-C) は、化合物 (V) を原料とし、工程13～16に従って製造することができる。



(式中、A、Y、Z、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である)

[工程13]

化合物 (V) と1～5当量の3,4-ジメトキシベンジルアミンとを無溶媒または不活

性溶媒中、通常、0～100°Cの間の温度、好ましくは0°C～室温の間の温度で、10分間～24時間反応させることにより化合物(XXI)を得ることができる。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N・メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2・メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、これらの任意の混合物等、好ましくはエタノール、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。この反応は、0.1～5当量、好ましくは1当量の塩基を添加して行ってもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。

[工程14]

化合物(XXI)と



[式中、Aは前記と同義であり、Wは・B(OH)₂または・B(R¹⁴)₂（式中、R¹⁴は前記と同義の低級アルキル基を表す）を表す]で表される1～10当量の化合物(XXV)とを、1当量以下の金属錯体および1～10当量の塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより化合物(XXII)を得ることができる。反応は室温～200°Cの間の温度、好ましくは50～100°Cの間の温度で、1～120時間程度で終了する。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2・メチルテトラヒドロフラン、N・メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、キシレン、水、これらの任意の混合物等、好ましくはジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン-水の混合溶媒が用いられる。金属錯体としては、同種の炭素-炭素結合形成反応に一般的に用いられるものであれば、いずれをも用いることができるが、例えば、テトラキス(トリフェニルホスфин)

パラジウム(0)等のパラジウム0価錯体、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等の反応系内でパラジウム0価活性種を生成しうるパラジウムII価錯体等を用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、キノリン等の有機塩基等が用いられる。

[工程15]

化合物(XXII)を無溶媒または適当な溶媒中、1当量～大過剰量の強酸で処理するか、1当量～大過剰量の適当な酸化剤で処理することにより化合物(XXIII)を得ることができる。強酸で処理する場合、用いられる強酸としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸、ナフィオン(Nafion)、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等があげられ、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸、ナフィオン等を3～6当量用いることができる。反応は通常、室温～100°Cの間の温度、好ましくは室温～60°Cの間の温度で、10分間～24時間程度で終了する。この際、1当量～大過剰量のアニソール、ジメトキシベンゼン、トリメトキシベンゼン等を添加してもよい。溶媒としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、酢酸エチル、エチルメチルケトン、ジメチルホルムアミド、これらの任意の混合物等、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いることができる。酸化剤で処理する場合、用いられる酸化剤としては、例えば、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)、クロラニル等があげられる。反応は通常、0～100°Cの間の温度、好ましくは室温で、10分間～24時間程度で終了する。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、酢酸エチル、エチルメチルケトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、これらの任意の混合物等を用いることができる。

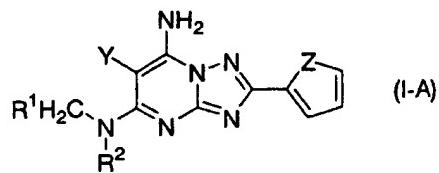
[工程16]

工程5に記載の方法に従って、化合物(XXIII)を1~10当量の還元剤の存在下、1~3当量の化合物(XXIV)と不活性溶媒中で反応させることにより、化合物(I-C)を得ることができる。還元剤としては、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、固相担持された水素化ホウ素等を用いることができる。不活性溶媒としては、その種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、これらの任意の混合物等、好みしくはメタノール、クロロホルム、N-メチルピロリドン等を用いることができる。

上記の各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学の分野で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いて単離・精製することができる。さらに一般的な並列合成法で常用される精製法、例えば、スカベンジャーレジン、イオン交換レジン等を用いて精製することもできる。また、製造中間体は特に精製することなく次の反応に供することもできる。化合物(I)の塩を製造する場合には、上記反応工程において最終生成物が塩の形で得られる場合はそのまま精製すればよく、最終生成物が遊離形態の化合物として得られる場合には、この化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させた後に目的物を単離・精製すればよい。また、塩の形態で得られた最終生成物を遊離形態の化合物に変換した後、さらに目的の塩に変換してもよい。

化合物(I)のうち、本発明の医薬の有効成分として好適な化合物の具体例を以下の第1表~第5表に示すが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。なお、表中、Meはメチル基、Etはエチル基、Buⁿはn-ブチル基、Phはフェニル基をそれぞれ表す。

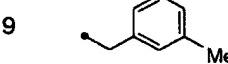
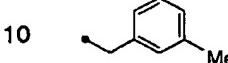
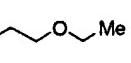
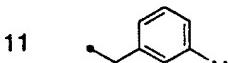
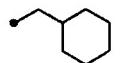
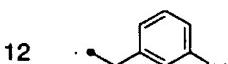
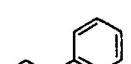
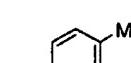
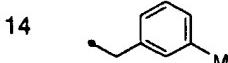
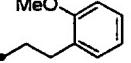
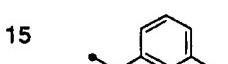
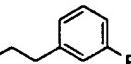
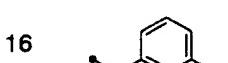
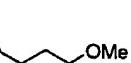
第1表(1)



化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
1			H	O	MS m/z 361 (M+H) ⁺
2			H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺
3			H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
4			H	O	MS m/z 411 (M+H) ⁺
5			H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺
6			H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
7			H	O	MS m/z 429 (M+H) ⁺
8			H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺

第1表(2)

(I-A)

化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
9			H	O	MS m/z 375 (M+H) ⁺
10			H	O	MS m/z 393 (M+H) ⁺
11			H	O	MS m/z 417 (M+H) ⁺
12			H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺
13			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺
14			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
15			H	O	MS m/z 443 (M+H) ⁺
16			H	O	MS m/z 393 (M+H) ⁺

第1表(3)

(I-A)

化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
17			H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺
18			H	O	MS m/z 397 (M+H) ⁺
19			H	O	MS m/z 421 (M+H) ⁺
20			H	O	MS m/z 429 (M+H) ⁺
21			H	O	MS m/z 443 (M+H) ⁺
22			H	O	MS m/z 459 (M+H) ⁺
23			H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
24			H	O	MS m/z 397 (M+H) ⁺

第1表 (4)

化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	γ	Z	機器データ
25			H	O	MS m/z 386 (M+H) ⁺
26			H	O	MS m/z 404 (M+H) ⁺
27			H	O	MS m/z 428 (M+H) ⁺
28			H	O	MS m/z 436 (M+H) ⁺
29			H	O	MS m/z 450 (M+H) ⁺
30			H	O	MS m/z 466 (M+H) ⁺
31			H	O	MS m/z 454 (M+H) ⁺
32			H	O	MS m/z 404 (M+H) ⁺

第1表(5)

化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
33			H	O	MS m/z 389 (M+H) ⁺
34			H	O	MS m/z 407 (M+H) ⁺
35			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
36			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺
37			H	O	MS m/z 453 (M+H) ⁺
38			H	O	MS m/z 469 (M+H) ⁺
39			H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
40			H	O	MS m/z 407 (M+H) ⁺

第1表(6)

 (I-A)					
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
41			H	O	MS m/z 391 (M+H) ⁺
42			H	O	MS m/z 409 (M+H) ⁺
43			H	O	MS m/z 433 (M+H) ⁺
44			H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
45			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
46			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
47			H	O	MS m/z 459 (M+H) ⁺
48			H	O	MS m/z 409 (M+H) ⁺

第1表(7)

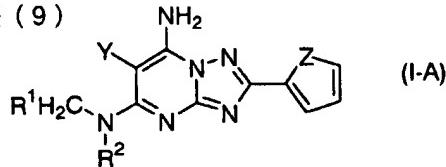
 (I-A)					
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
49			H	O	MS m/z 395 (M+H) ⁺
50			H	O	MS m/z 413 (M+H) ⁺
51			H	O	MS m/z 437 (M+H) ⁺
52			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
53			H	O	MS m/z 459 (M+H) ⁺
54			H	O	MS m/z 475 (M+H) ⁺
55			H	O	MS m/z 463 (M+H) ⁺
56			H	O	MS m/z 413 (M+H) ⁺

第1表(8)

(I-A)

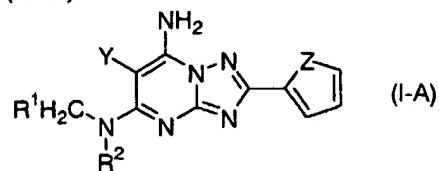
化合物番号	$\bullet\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
57			H	O	MS m/z 405 (M+H) ⁺
58			H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺
59			H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
60			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
61			H	O	MS m/z 469 (M+H) ⁺
62			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
63			H	O	MS m/z 473 (M+H) ⁺
64			H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺

第1表(9)



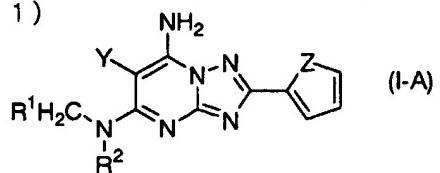
化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
65			H	O	MS m/z 392 (M+H) ⁺
66			H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺
67			H	O	MS m/z 378 (M+H) ⁺
68			H	O	MS m/z 398 (M+H) ⁺
69			H	O	MS m/z 404 (M+H) ⁺
70			H	O	MS m/z 420 (M+H) ⁺
71			H	O	MS m/z 420 (M+H) ⁺
72			H	O	MS m/z 446 (M+H) ⁺
73			H	O	MS m/z 417 (M+H) ⁺
74			H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
75			H	O	MS m/z 411 (M+H) ⁺
76			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺

第1表 (10)



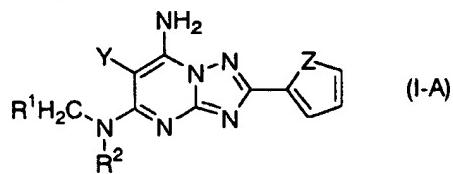
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
77			H	O	MS m/z 406 (M+H) ⁺
78			H	O	MS m/z 446 (M+H) ⁺
79			H	O	MS m/z 392 (M+H) ⁺
80			H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
81			H	O	MS m/z 418 (M+H) ⁺
82			H	O	MS m/z 434 (M+H) ⁺
83			H	O	MS m/z 434 (M+H) ⁺
84			H	O	MS m/z 460 (M+H) ⁺
85			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
86			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
87			H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺
88			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺

第1表 (11)



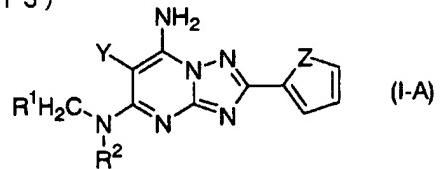
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
89			H	O	MS m/z 410 (M+H) ⁺
90			H	O	MS m/z 450 (M+H) ⁺
91			H	O	MS m/z 396 (M+H) ⁺
92			H	O	MS m/z 416 (M+H) ⁺
93			H	O	MS m/z 422 (M+H) ⁺
94			H	O	MS m/z 438 (M+H) ⁺
95			H	O	MS m/z 438 (M+H) ⁺
96			H	O	MS m/z 464 (M+H) ⁺
97			H	O	MS m/z 435 (M+H) ⁺
98			H	O	MS m/z 459 (M+H) ⁺
99			H	O	MS m/z 429 (M+H) ⁺
100			H	O	MS m/z 449 (M+H) ⁺

第1表(12)



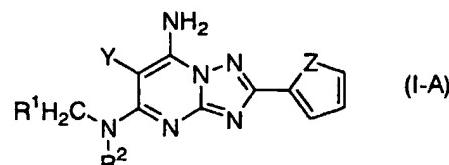
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
101			H	O	MS m/z 417 (M+H) ⁺
102			H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
103			H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
104			H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺
105			H	O	MS m/z 429 (M+H) ⁺
106			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
107			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
108			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
109			H	O	MS m/z 442 (M+H) ⁺
110			H	O	MS m/z 466 (M+H) ⁺
111			H	O	MS m/z 436 (M+H) ⁺
112			H	O	MS m/z 456 (M+H) ⁺

第1表(13)



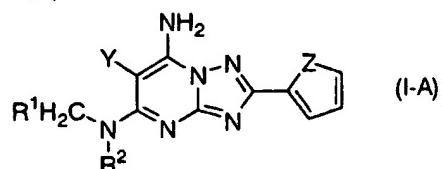
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
113			H	O	MS m/z 420 (M+H) ⁺
114			H	O	MS m/z 460 (M+H) ⁺
115			H	O	MS m/z 406 (M+H) ⁺
116			H	O	MS m/z 426 (M+H) ⁺
117			H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺
118			H	O	MS m/z 448 (M+H) ⁺
119			H	O	MS m/z 448 (M+H) ⁺
120			H	O	MS m/z 474 (M+H) ⁺
121			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
122			H	O	MS m/z 469 (M+H) ⁺
123			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺
124			H	O	MS m/z 459 (M+H) ⁺

第1表(14)



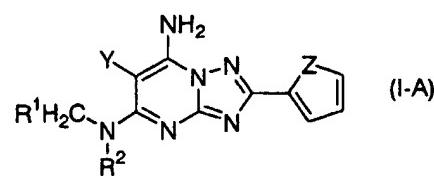
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
125			H	O	MS m/z 422 (M+H) ⁺
126			H	O	MS m/z 462 (M+H) ⁺
127			H	O	MS m/z 408 (M+H) ⁺
128			H	O	MS m/z 428 (M+H) ⁺
129			H	O	MS m/z 434 (M+H) ⁺
130			H	O	MS m/z 450 (M+H) ⁺
131			H	O	MS m/z 450 (M+H) ⁺
132			H	O	MS m/z 476 (M+H) ⁺
133			H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
134			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
135			H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
136			H	O	MS m/z 461 (M+H) ⁺

第1表 (15)



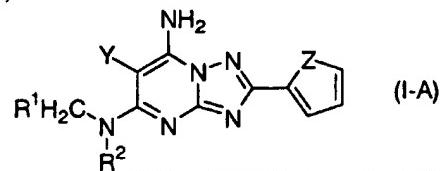
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
137			H	O	MS m/z 426 (M+H) ⁺
138			H	O	MS m/z 466 (M+H) ⁺
139			H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
140			H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺
141			H	O	MS m/z 438 (M+H) ⁺
142			H	O	MS m/z 454 (M+H) ⁺
143			H	O	MS m/z 454 (M+H) ⁺
144			H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
145			H	O	MS m/z 451 (M+H) ⁺
146			H	O	MS m/z 475 (M+H) ⁺
147			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
148			H	O	MS m/z 465 (M+H) ⁺

第1表(16)



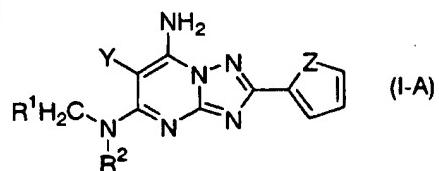
化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
149			H	O	MS m/z 436 (M+H) ⁺
150			H	O	MS m/z 476 (M+H) ⁺
151			H	O	MS m/z 422 (M+H) ⁺
152			H	O	MS m/z 442 (M+H) ⁺
153			H	O	MS m/z 448 (M+H) ⁺
154			H	O	MS m/z 464 (M+H) ⁺
155			H	O	MS m/z 464 (M+H) ⁺
156			H	O	MS m/z 490 (M+H) ⁺
157			H	O	MS m/z 461 (M+H) ⁺
158			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
159			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
160			H	O	MS m/z 475 (M+H) ⁺

第1表(17)



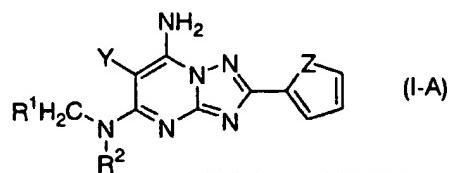
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
161			H	O	MS m/z 407 (M+H) ⁺
162			H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺
163			H	O	MS m/z 449 (M+H) ⁺
164			H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
165			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
166			H	O	MS m/z 487 (M+H) ⁺
167			H	O	MS m/z 475 (M+H) ⁺
168			H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺

第1表(18)



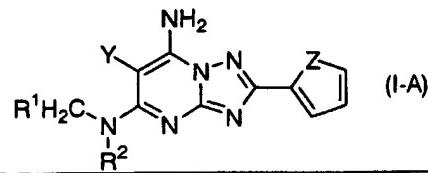
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
169			H	O	MS m/z 413 (M+H) ⁺
170			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
171			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
172			H	O	MS m/z 463 (M+H) ⁺
173			H	O	MS m/z 477 (M+H) ⁺
174			H	O	MS m/z 493 (M+H) ⁺
175			H	O	MS m/z 481 (M+H) ⁺
176			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺

第1表 (19)



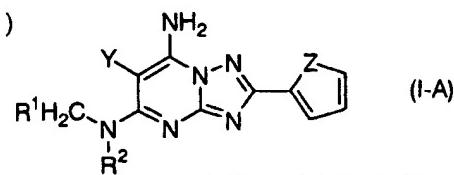
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
177			H	O	MS m/z 417 (M+H) ⁺
178			H	O	MS m/z 435 (M+H) ⁺
179			H	O	MS m/z 459 (M+H) ⁺
180			H	O	MS m/z 467 (M+H) ⁺
181			H	O	MS m/z 481 (M+H) ⁺
182			H	O	MS m/z 497 (M+H) ⁺
183			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
184			H	O	MS m/z 435 (M+H) ⁺

第1表(20)



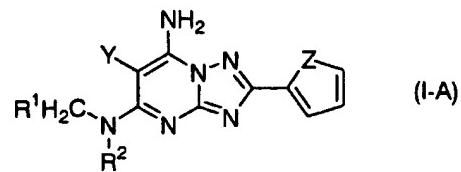
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
185			H	O	MS m/z 418 (M+H) ⁺
186			H	O	MS m/z 436 (M+H) ⁺
187			H	O	MS m/z 460 (M+H) ⁺
188			H	O	MS m/z 468 (M+H) ⁺
189			H	O	MS m/z 482 (M+H) ⁺
190			H	O	MS m/z 498 (M+H) ⁺
191			H	O	MS m/z 486 (M+H) ⁺
192			H	O	MS m/z 436 (M+H) ⁺

第1表(21)



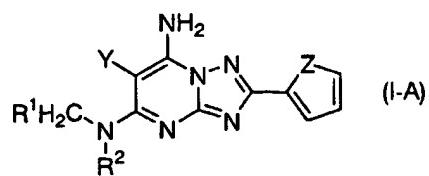
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
193			H	O	MS m/z 421 (M+H) ⁺
194			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺
195			H	O	MS m/z 463 (M+H) ⁺
196			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
197			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
198			H	O	MS m/z 501 (M+H) ⁺
199			H	O	MS m/z 489 (M+H) ⁺
200			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺

第1表(22)



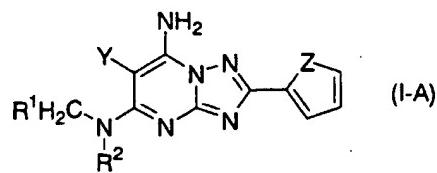
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
201			H	O	MS m/z 421 (M+H) ⁺
202			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺
203			H	O	MS m/z 463 (M+H) ⁺
204			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
205			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
206			H	O	MS m/z 501 (M+H) ⁺
207			H	O	MS m/z 489 (M+H) ⁺
208			H	O	MS m/z 439 (M+H) ⁺

第1表(23)



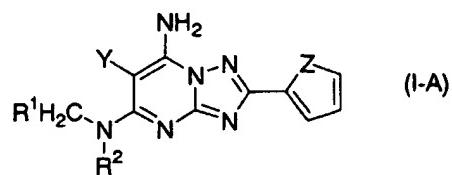
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
209			H	O	MS m/z 437 (M+H) ⁺
210			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
211			H	O	MS m/z 479 (M+H) ⁺
212			H	O	MS m/z 487 (M+H) ⁺
213			H	O	MS m/z 501 (M+H) ⁺
214			H	O	MS m/z 517 (M+H) ⁺
215			H	O	MS m/z 505 (M+H) ⁺
216			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺

第1表 (24)



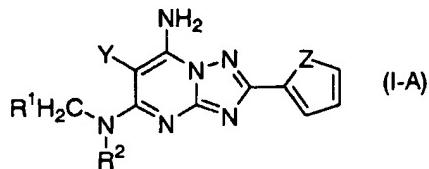
化合物番号	$\bullet\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
217			H	O	MS m/z 453 (M+H) ⁺
218			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺
219			H	O	MS m/z 495 (M+H) ⁺
220			H	O	MS m/z 503 (M+H) ⁺
221			H	O	MS m/z 517 (M+H) ⁺
222			H	O	MS m/z 533 (M+H) ⁺
223			H	O	MS m/z 521 (M+H) ⁺
224			H	O	MS m/z 471 (M+H) ⁺

第1表 (25)



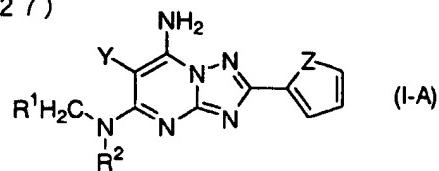
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
225			H	O	MS m/z 351 (M+H) ⁺
226			H	O	MS m/z 369 (M+H) ⁺
227			H	O	MS m/z 393 (M+H) ⁺
228			H	O	MS m/z 401 (M+H) ⁺
229			H	O	MS m/z 415 (M+H) ⁺
230			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
231			H	O	MS m/z 419 (M+H) ⁺
232			H	O	MS m/z 369 (M+H) ⁺

第1表 (26)



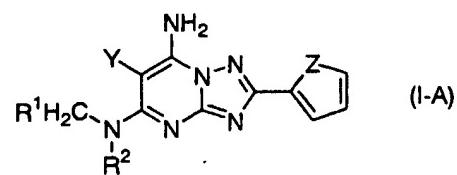
化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
233			H	O	MS m/z 270 (M+H-94) ⁺
234			H	O	MS m/z 288 (M+H-94) ⁺
235			H	O	MS m/z 312 (M+H-94) ⁺
236			H	O	MS m/z 320 (M+H-94) ⁺
237			H	O	MS m/z 334 (M+H-94) ⁺
238			H	O	MS m/z 350 (M+H-94) ⁺
239			H	O	MS m/z 338 (M+H-94) ⁺
240			H	O	MS m/z 288 (M+H-94) ⁺

第1表(27)



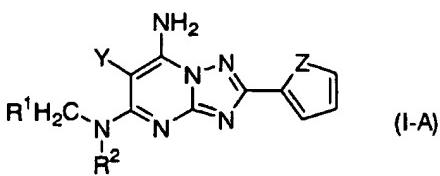
化合物番号	—CH ₂ R ¹	—R ²	Y	Z	機器データ
241			H	O	MS m/z 367 (M+H) ⁺
242			H	O	MS m/z 385 (M+H) ⁺
243			H	O	MS m/z 409 (M+H) ⁺
244			H	O	MS m/z 417 (M+H) ⁺
245			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
246			H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
247			H	O	MS m/z 435 (M+H) ⁺
248			H	O	MS m/z 385 (M+H) ⁺

第1表 (28)



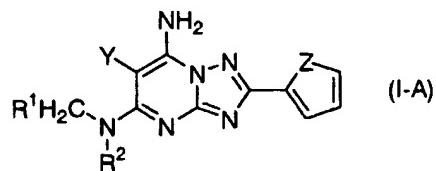
化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
249			H	O	MS m/z 381 (M+H) ⁺
250			H	O	MS m/z 399 (M+H) ⁺
251			H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺
252			H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
253			H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
254			H	O	MS m/z 461 (M+H) ⁺
255			H	O	MS m/z 449 (M+H) ⁺
256			H	O	MS m/z 399 (M+H) ⁺

第1表 (29)



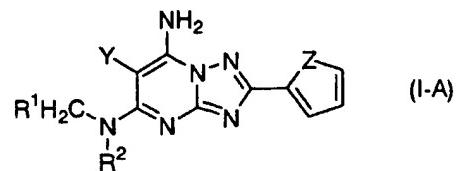
化合物番号	$\bullet-\text{CH}_2\text{R}^1$	$\bullet-\text{R}^2$	Y	Z	機器データ
257			H	O	MS m/z 414 (M+H) ⁺
258			H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺
259			H	O	MS m/z 456 (M+H) ⁺
260			H	O	MS m/z 464 (M+H) ⁺
261			H	O	MS m/z 478 (M+H) ⁺
262			H	O	MS m/z 494 (M+H) ⁺
263			H	O	MS m/z 482 (M+H) ⁺
264			H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺

第1表(30)



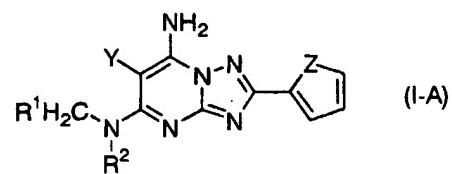
化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
265			H	O	MS m/z 376 (M+H^+)
266			H	O	MS m/z 394 (M+H^+)
267			H	O	MS m/z 418 (M+H^+)
268			H	O	MS m/z 426 (M+H^+)
269			H	O	MS m/z 440 (M+H^+)
270			H	O	MS m/z 456 (M+H^+)
271			H	O	MS m/z 444 (M+H^+)
272			H	O	MS m/z 394 (M+H^+)

第1表 (31)



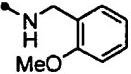
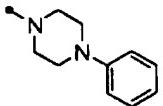
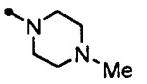
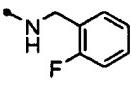
化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
273			H	O	MS m/z 362 (M+H) ⁺
274			H	O	MS m/z 380 (M+H) ⁺
275			H	O	MS m/z 404 (M+H) ⁺
276			H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
277			H	O	MS m/z 426 (M+H) ⁺
278			H	O	MS m/z 442 (M+H) ⁺
279			H	O	MS m/z 430 (M+H) ⁺
280			H	O	MS m/z 380 (M+H) ⁺

第1表(32)

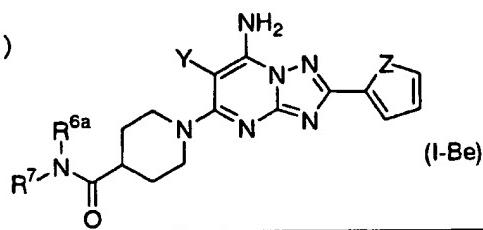


化合物番号	$\text{---CH}_2\text{R}^1$	---R^2	Y	Z	機器データ
281			H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
282			H	O	MS m/z 430 (M+H) ⁺
283			H	O	MS m/z 454 (M+H) ⁺
284			H	O	MS m/z 462 (M+H) ⁺
285			H	O	MS m/z 476 (M+H) ⁺
286			H	O	MS m/z 492 (M+H) ⁺
287			H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
288			H	O	MS m/z 430 (M+H) ⁺

第2表

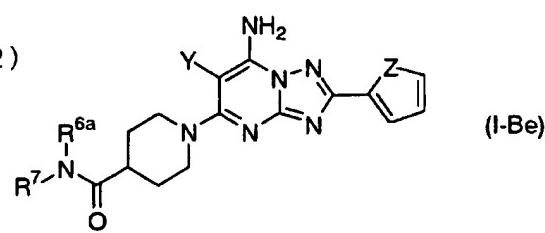
化合物 番号	$\rightarrow X$	Y	Z
289		Me	O
290		Me	O
291		Me	O
292		Me	O
293		Me	O

第3表(1)



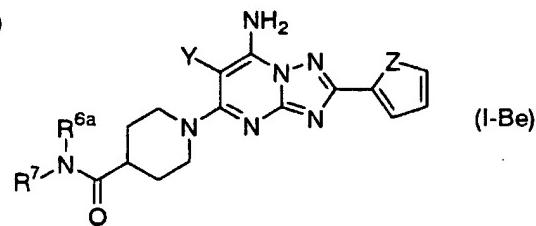
化合物番号	---R^{6a}	---R^7	Y	Z	機器データ
294		---H	H	O	MS m/z 369 (M+H) ⁺
295		---H	H	O	MS m/z 381 (M+H) ⁺
296		---H	H	O	MS m/z 399 (M+H) ⁺
297		---H	H	O	MS m/z 397 (M+H) ⁺
298		---H	H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺
299		---H	H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
300		---H	H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
301		---H	H	O	MS m/z 461 (M+H) ⁺
302		---H	H	O	MS m/z 449 (M+H) ⁺
303		---H	H	O	MS m/z 397 (M+H) ⁺
304		---H	H	O	MS m/z 397 (M+H) ⁺
305		---H	H	O	MS m/z 399 (M+H) ⁺

第3表(2)



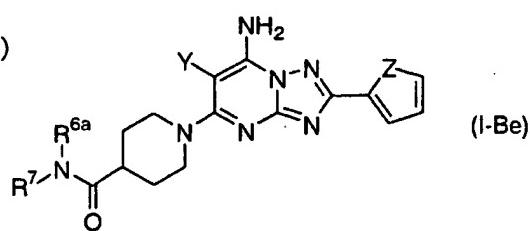
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
306			H	O	MS m/z 460 (M+H) ⁺
307			H	O	MS m/z 472 (M+H) ⁺
308			H	O	MS m/z 490 (M+H) ⁺
309			H	O	MS m/z 488 (M+H) ⁺
310			H	O	MS m/z 514 (M+H) ⁺
311			H	O	MS m/z 522 (M+H) ⁺
312			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺
313			H	O	MS m/z 552 (M+H) ⁺
314			H	O	MS m/z 540 (M+H) ⁺
315			H	O	MS m/z 488 (M+H) ⁺
316			H	O	MS m/z 488 (M+H) ⁺
317			H	O	MS m/z 490 (M+H) ⁺

第3表(3)



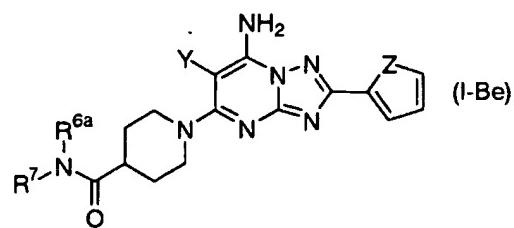
化合物番号	—R^{6a}	—R⁷	Y	Z	機器データ
318			H	O	MS m/z 474 (M+H) ⁺
319			H	O	MS m/z 486 (M+H) ⁺
320			H	O	MS m/z 504 (M+H) ⁺
321			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
322			H	O	MS m/z 528 (M+H) ⁺
323			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺
324			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺
325			H	O	MS m/z 566 (M+H) ⁺
326			H	O	MS m/z 554 (M+H) ⁺
327			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
328			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
329			H	O	MS m/z 504 (M+H) ⁺

第3表(4)



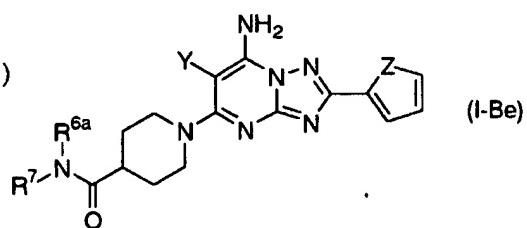
化合物番号	$\leftarrow R^{6a}$	$\leftarrow R^7$	Y	Z	機器データ
330			H	O	MS m/z 478 (M+H) ⁺
331			H	O	MS m/z 490 (M+H) ⁺
332			H	O	MS m/z 508 (M+H) ⁺
333			H	O	MS m/z 506 (M+H) ⁺
334			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
335			H	O	MS m/z 540 (M+H) ⁺
336			H	O	MS m/z 554 (M+H) ⁺
337			H	O	MS m/z 570 (M+H) ⁺
338			H	O	MS m/z 558 (M+H) ⁺
339			H	O	MS m/z 506 (M+H) ⁺
340			H	O	MS m/z 506 (M+H) ⁺
341			H	O	MS m/z 508 (M+H) ⁺

第3表(5)



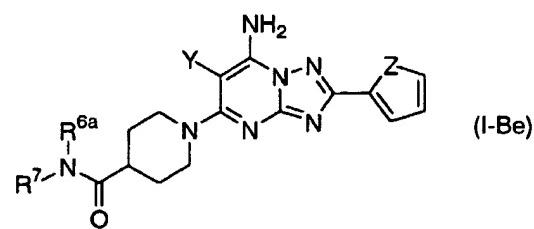
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
342			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
343			H	O	MS m/z 497 (M+H) ⁺
344			H	O	MS m/z 515 (M+H) ⁺
345			H	O	MS m/z 513 (M+H) ⁺
346			H	O	MS m/z 539 (M+H) ⁺
347			H	O	MS m/z 547 (M+H) ⁺
348			H	O	MS m/z 561 (M+H) ⁺
349			H	O	MS m/z 577 (M+H) ⁺
350			H	O	MS m/z 565 (M+H) ⁺
351			H	O	MS m/z 513 (M+H) ⁺
352			H	O	MS m/z 513 (M+H) ⁺
353			H	O	MS m/z 515 (M+H) ⁺

第3表(6)



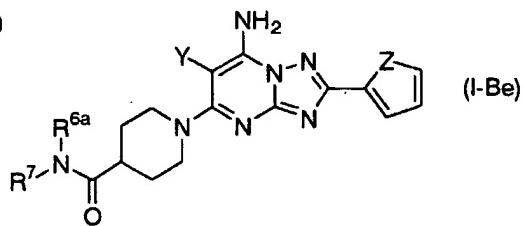
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
354			H	O	MS m/z 488 (M+H) ⁺
355			H	O	MS m/z 500 (M+H) ⁺
356			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺
357			H	O	MS m/z 516 (M+H) ⁺
358			H	O	MS m/z 542 (M+H) ⁺
359			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺
360			H	O	MS m/z 564 (M+H) ⁺
361			H	O	MS m/z 580 (M+H) ⁺
362			H	O	MS m/z 568 (M+H) ⁺
363			H	O	MS m/z 516 (M+H) ⁺
364			H	O	MS m/z 516 (M+H) ⁺
365			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺

第3表(7)



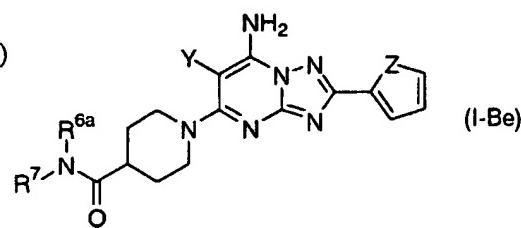
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
366			H	O	MS m/z 490 (M+H) ⁺
367			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
368			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺
369			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺
370			H	O	MS m/z 544 (M+H) ⁺
371			H	O	MS m/z 552 (M+H) ⁺
372			H	O	MS m/z 566 (M+H) ⁺
373			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺
374			H	O	MS m/z 570 (M+H) ⁺
375			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺
376			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺
377			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺

第3表(8)



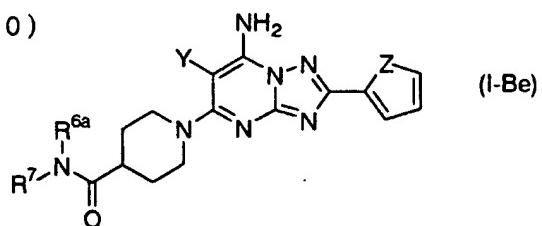
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
378			H	O	MS m/z 494 (M+H) ⁺
379			H	O	MS m/z 506 (M+H) ⁺
380			H	O	MS m/z 524 (M+H) ⁺
381			H	O	MS m/z 522 (M+H) ⁺
382			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
383			H	O	MS m/z 556 (M+H) ⁺
384			H	O	MS m/z 570 (M+H) ⁺
385			H	O	MS m/z 586 (M+H) ⁺
386			H	O	MS m/z 574 (M+H) ⁺
387			H	O	MS m/z 522 (M+H) ⁺
388			H	O	MS m/z 522 (M+H) ⁺
389			H	O	MS m/z 524 (M+H) ⁺

第3表(9)



化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
390		—H	H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
391		—H	H	O	MS m/z 452 (M+H) ⁺
392		—H	H	O	MS m/z 398 (M+H) ⁺
393		—H	H	O	MS m/z 418 (M+H) ⁺
394		—H	H	O	MS m/z 424 (M+H) ⁺
395		—H	H	O	MS m/z 440 (M+H) ⁺
396		—H	H	O	MS m/z 440 (M+H) ⁺
397		—H	H	O	MS m/z 466 (M+H) ⁺
398		—H	H	O	MS m/z 437 (M+H) ⁺
399		—H	H	O	MS m/z 461 (M+H) ⁺
400		—H	H	O	MS m/z 431 (M+H) ⁺
401		—H	H	O	MS m/z 451 (M+H) ⁺

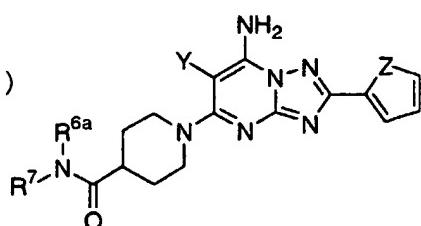
第3表 (10)



化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
402			H	O	MS m/z 503 (M+H) ⁺
403			H	O	MS m/z 543 (M+H) ⁺
404			H	O	MS m/z 489 (M+H) ⁺
405			H	O	MS m/z 509 (M+H) ⁺
406			H	O	MS m/z 515 (M+H) ⁺
407			H	O	MS m/z 531 (M+H) ⁺
408			H	O	MS m/z 531 (M+H) ⁺
409			H	O	MS m/z 557 (M+H) ⁺
410			H	O	MS m/z 528 (M+H) ⁺
411			H	O	MS m/z 552 (M+H) ⁺
412			H	O	MS m/z 522 (M+H) ⁺
413			H	O	MS m/z 542 (M+H) ⁺

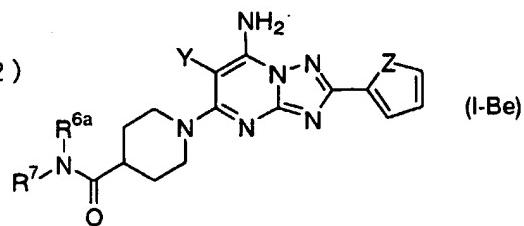
第3表(11)

(I-Be)



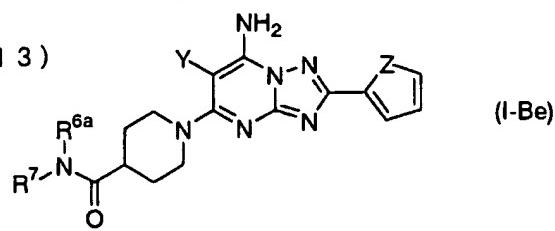
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
414			H	O	MS m/z 517 (M+H) ⁺
415			H	O	MS m/z 557 (M+H) ⁺
416			H	O	MS m/z 503 (M+H) ⁺
417			H	O	MS m/z 523 (M+H) ⁺
418			H	O	MS m/z 529 (M+H) ⁺
419			H	O	MS m/z 545 (M+H) ⁺
420			H	O	MS m/z 545 (M+H) ⁺
421			H	O	MS m/z 571 (M+H) ⁺
422			H	O	MS m/z 542 (M+H) ⁺
423			H	O	MS m/z 566 (M+H) ⁺
424			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺
425			H	O	MS m/z 556 (M+H) ⁺

第3表 (12)



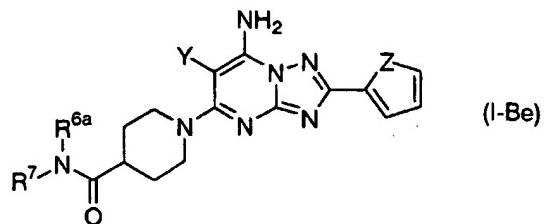
化合物番号	←R ^{6a}	←R ⁷	Y	Z	機器データ
426			H	O	MS m/z 521 (M+H) ⁺
427			H	O	MS m/z 561 (M+H) ⁺
428			H	O	MS m/z 507 (M+H) ⁺
429			H	O	MS m/z 527 (M+H) ⁺
430			H	O	MS m/z 533 (M+H) ⁺
431			H	O	MS m/z 549 (M+H) ⁺
432			H	O	MS m/z 549 (M+H) ⁺
433			H	O	MS m/z 575 (M+H) ⁺
434			H	O	MS m/z 546 (M+H) ⁺
435			H	O	MS m/z 570 (M+H) ⁺
436			H	O	MS m/z 540 (M+H) ⁺
437			H	O	MS m/z 560 (M+H) ⁺

第3表 (13)



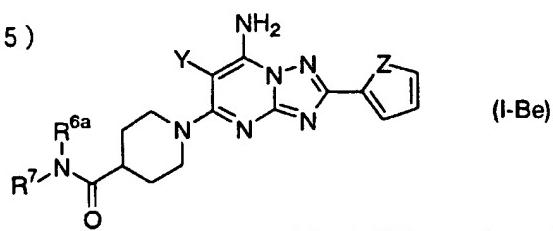
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
438			H	O	MS m/z 528 (M+H) ⁺
439			H	O	MS m/z 568 (M+H) ⁺
440			H	O	MS m/z 514 (M+H) ⁺
441			H	O	MS m/z 534 (M+H) ⁺
442			H	O	MS m/z 540 (M+H) ⁺
443			H	O	MS m/z 556 (M+H) ⁺
444			H	O	MS m/z 556 (M+H) ⁺
445			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺
446			H	O	MS m/z 553 (M+H) ⁺
447			H	O	MS m/z 577 (M+H) ⁺
448			H	O	MS m/z 547 (M+H) ⁺
449			H	O	MS m/z 567 (M+H) ⁺

第3表 (14)



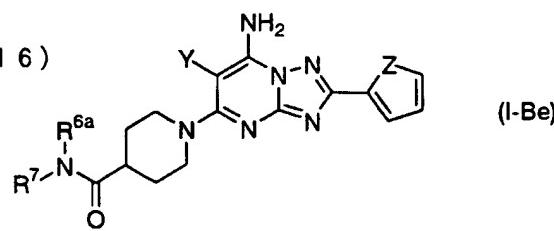
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
450			H	O	MS m/z 531 (M+H) ⁺
451			H	O	MS m/z 571 (M+H) ⁺
452			H	O	MS m/z 517 (M+H) ⁺
453			H	O	MS m/z 537 (M+H) ⁺
454			H	O	MS m/z 543 (M+H) ⁺
455			H	O	MS m/z 559 (M+H) ⁺
456			H	O	MS m/z 559 (M+H) ⁺
457			H	O	MS m/z 585 (M+H) ⁺
458			H	O	MS m/z 556 (M+H) ⁺
459			H	O	MS m/z 580 (M+H) ⁺
460			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺
461			H	O	MS m/z 570 (M+H) ⁺

第3表 (15)



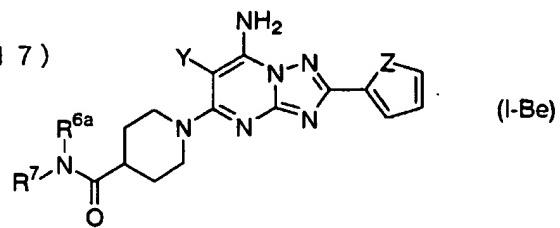
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
462			H	O	MS m/z 533 (M+H) ⁺
463			H	O	MS m/z 573 (M+H) ⁺
464			H	O	MS m/z 519 (M+H) ⁺
465			H	O	MS m/z 539 (M+H) ⁺
466			H	O	MS m/z 545 (M+H) ⁺
467			H	O	MS m/z 561 (M+H) ⁺
468			H	O	MS m/z 561 (M+H) ⁺
469			H	O	MS m/z 587 (M+H) ⁺
470			H	O	MS m/z 558 (M+H) ⁺
471			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺
472			H	O	MS m/z 552 (M+H) ⁺
473			H	O	MS m/z 572 (M+H) ⁺

第3表 (16)



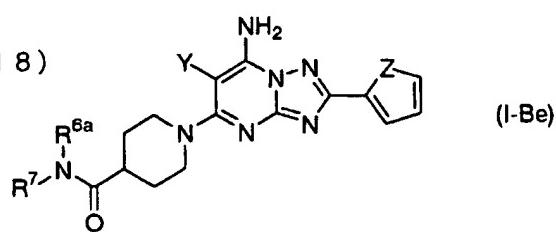
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
474			H	O	MS m/z 537 (M+H) ⁺
475			H	O	MS m/z 577 (M+H) ⁺
476			H	O	MS m/z 523 (M+H) ⁺
477			H	O	MS m/z 543 (M+H) ⁺
478			H	O	MS m/z 549 (M+H) ⁺
479			H	O	MS m/z 565 (M+H) ⁺
480			H	O	MS m/z 565 (M+H) ⁺
481			H	O	MS m/z 591 (M+H) ⁺
482			H	O	MS m/z 562 (M+H) ⁺
483			H	O	MS m/z 586 (M+H) ⁺
484			H	O	MS m/z 556 (M+H) ⁺
485			H	O	MS m/z 576 (M+H) ⁺

第3表 (17)



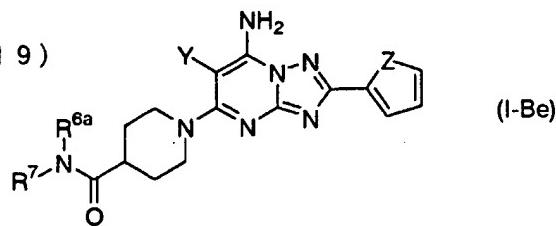
化合物番号	←R ^{6a}	←R ⁷	Y	Z	機器データ
486			H	O	MS m/z 504 (M+H) ⁺
487			H	O	MS m/z 516 (M+H) ⁺
488			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
489			H	O	MS m/z 558 (M+H) ⁺
490			H	O	MS m/z 566 (M+H) ⁺
491			H	O	MS m/z 580 (M+H) ⁺
492			H	O	MS m/z 596 (M+H) ⁺
493			H	O	MS m/z 584 (M+H) ⁺
494			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
495			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
496			H	O	MS m/z 534 (M+H) ⁺

第3表 (18)



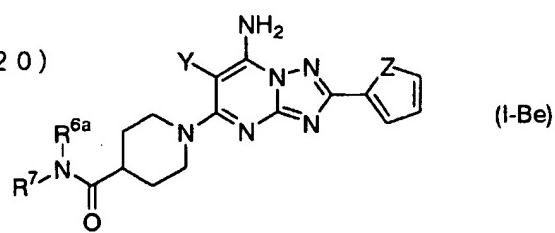
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
497			H	O	MS m/z 506 (M+H) ⁺
498			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺
499			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺
500			H	O	MS m/z 534 (M+H) ⁺
501			H	O	MS m/z 560 (M+H) ⁺
502			H	O	MS m/z 568 (M+H) ⁺
503			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺
504			H	O	MS m/z 598 (M+H) ⁺
505			H	O	MS m/z 586 (M+H) ⁺
506			H	O	MS m/z 534 (M+H) ⁺
507			H	O	MS m/z 534 (M+H) ⁺
508			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺

第3表 (19)



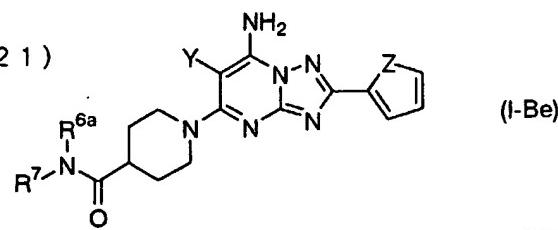
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
509			H	O	MS m/z 524 (M+H) ⁺
510			H	O	MS m/z 542 (M+H) ⁺
511			H	O	MS m/z 520 (M-19) ⁺
512			H	O	MS m/z 604 (M+H) ⁺
513			H	O	MS m/z 540 (M+H) ⁺

第3表(20)



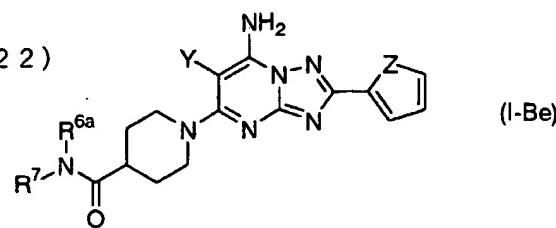
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
514			H	O	MS m/z 516 (M+H)^+
515			H	O	MS m/z 380 (M-147)^+
516			H	O	MS m/z 546 (M+H)^+
517			H	O	MS m/z 544 (M+H)^+
518			H	O	MS m/z 570 (M+H)^+
519			H	O	MS m/z 430 (M-147)^+
520			H	O	MS m/z 592 (M+H)^+
521			H	O	MS m/z 608 (M+H)^+
522			H	O	MS m/z 544 (M+H)^+
523			H	O	MS m/z 544 (M+H)^+
524			H	O	MS m/z 546 (M+H)^+

第3表(21)



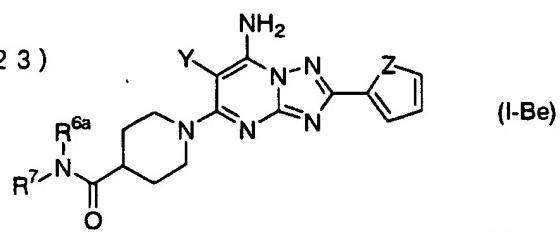
化合物番号	$\bullet-R^{6a}$	$\bullet-R^7$	Y	Z	機器データ
525			H	O	MS m/z 517 (M+H) ⁺
526			H	O	MS m/z 529 (M+H) ⁺
527			H	O	MS m/z 547 (M+H) ⁺
528			H	O	MS m/z 545 (M+H) ⁺
529			H	O	MS m/z 593 (M+H) ⁺
530			H	O	MS m/z 609 (M+H) ⁺
531			H	O	MS m/z 545 (M+H) ⁺
532			H	O	MS m/z 545 (M+H) ⁺
533			H	O	MS m/z 547 (M+H) ⁺

第3表 (22)



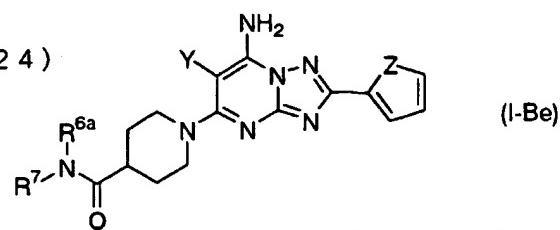
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
534			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺
535			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
536			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺
537			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
538			H	O	MS m/z 574 (M+H) ⁺
539			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺
540			H	O	MS m/z 596 (M+H) ⁺
541			H	O	MS m/z 612 (M+H) ⁺
542			H	O	MS m/z 600 (M+H) ⁺
543			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
544			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
545			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺

第3表 (23)



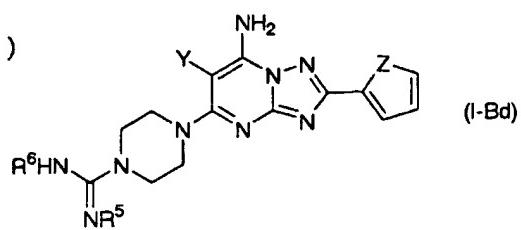
化合物番号	$\bullet -R^{6a}$	$\bullet -R^7$	Y	Z	機器データ
546			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺
547			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
548			H	O	MS m/z 398 (M-151) ⁺
549			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
550			H	O	MS m/z 574 (M+H) ⁺
551			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺
552			H	O	MS m/z 596 (M+H) ⁺
553			H	O	MS m/z 612 (M+H) ⁺
554			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
555			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺

第3表 (24)



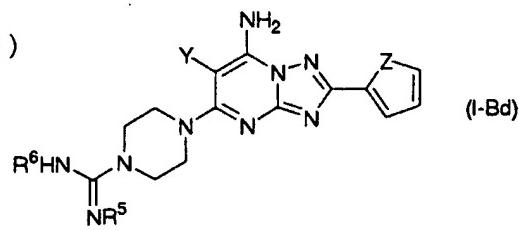
化合物番号	—R ^{6a}	—R ⁷	Y	Z	機器データ
556			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺
557			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺
558			H	O	MS m/z 398 (M-167) ⁺
559			H	O	MS m/z 564 (M+H) ⁺
560			H	O	MS m/z 590 (M+H) ⁺
561			H	O	MS m/z 598 (M+H) ⁺
562			H	O	MS m/z 612 (M+H) ⁺
563			H	O	MS m/z 628 (M+H) ⁺
564			H	O	MS m/z 564 (M+H) ⁺
565			H	O	MS m/z 564 (M+H) ⁺
566			H	O	MS m/z 566 (M+H) ⁺

第4表(1)



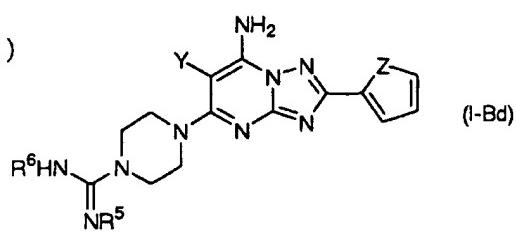
化合物番号	—R ⁵	—NHR ⁶	Y	Z	機器データ
567			H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
568			H	O	MS m/z 440 (M+H) ⁺
569			H	O	MS m/z 442 (M+H) ⁺
570			H	O	MS m/z 450 (M+H) ⁺
571			H	O	MS m/z 474 (M+H) ⁺
572			H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
573			H	O	MS m/z 504 (M+H) ⁺
574			H	O	MS m/z 440 (M+H) ⁺
575			H	O	MS m/z 492 (M+H) ⁺
576			H	O	MS m/z 455 (M+H) ⁺
577			H	O	MS m/z 495 (M+H) ⁺
578			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺

第4表(2)



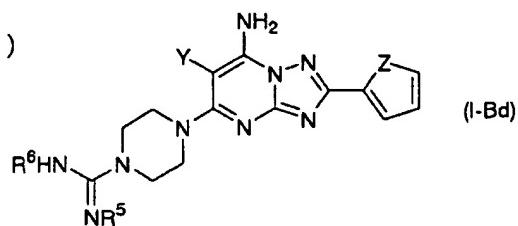
化合物番号	$\bullet-R^5$	$\bullet-NHR^6$	Y	Z	機器データ
579			H	O	MS m/z 426 (M+H)⁺
580			H	O	MS m/z 454 (M+H)⁺
581			H	O	MS m/z 456 (M+H)⁺
582			H	O	MS m/z 464 (M+H)⁺
583			H	O	MS m/z 488 (M+H)⁺
584			H	O	MS m/z 494 (M+H)⁺
585			H	O	MS m/z 518 (M+H)⁺
586			H	O	MS m/z 454 (M+H)⁺
587			H	O	MS m/z 506 (M+H)⁺
588			H	O	MS m/z 469 (M+H)⁺
589			H	O	MS m/z 509 (M+H)⁺
590			H	O	MS m/z 534 (M+H)⁺

第4表(3)



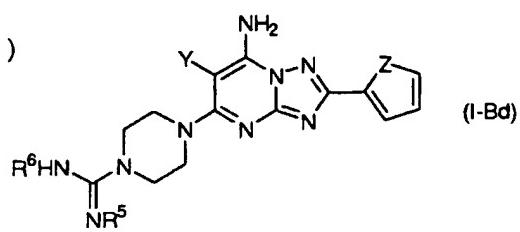
化合物番号	—R ⁵	—NHR ⁶	Y	Z	機器データ
591			H	O	MS m/z 468 (M+H) ⁺
592			H	O	MS m/z 470 (M+H) ⁺
593			H	O	MS m/z 478 (M+H) ⁺
594			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
595			H	O	MS m/z 508 (M+H) ⁺
596			H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
597			H	O	MS m/z 468 (M+H) ⁺
598			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺
599			H	O	MS m/z 523 (M+H) ⁺
600			H	O	MS m/z 548 (M+H) ⁺

第4表(4)



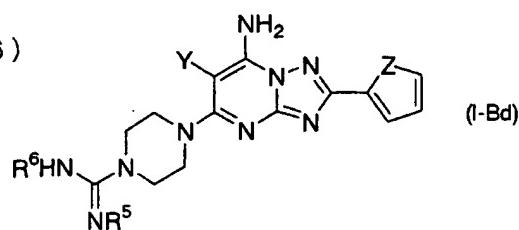
化合物番号	•—R ⁵	•—NHR ⁶	Y	Z	機器データ
601			H	O	MS m/z 482 (M+H) ⁺
602			H	O	MS m/z 510 (M+H) ⁺
603			H	O	MS m/z 512 (M+H) ⁺
604			H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺
605			H	O	MS m/z 544 (M+H) ⁺
606			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺
607			H	O	MS m/z 574 (M+H) ⁺
608			H	O	MS m/z 510 (M+H) ⁺
609			H	O	MS m/z 562 (M+H) ⁺
610			H	O	MS m/z 565 (M+H) ⁺
611			H	O	MS m/z 590 (M+H) ⁺

第4表(5)



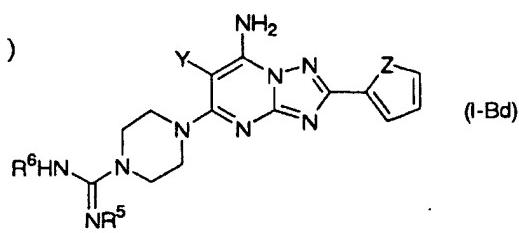
化合物番号	—R ⁵	—NHR ⁶	Y	Z	機器データ
612	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Me	H	O	MS m/z 452 (M+H) ⁺
613	●—Cyclohexyl	●—NH—CH(Me)—CH ₃	H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
614	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —OMe	H	O	MS m/z 482 (M+H) ⁺
615	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Furan	H	O	MS m/z 490 (M+H) ⁺
616	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Phenyl	H	O	MS m/z 514 (M+H) ⁺
617	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Thiophene	H	O	MS m/z 520 (M+H) ⁺
618	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Phenyl	H	O	MS m/z 544 (M+H) ⁺
619	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —CH ₃	H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
620	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Phenyl	H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺
621	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —C(=O)Me	H	O	MS m/z 495 (M+H) ⁺
622	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Cyclopentanone	H	O	MS m/z 535 (M+H) ⁺
623	●—Cyclohexyl	●—NH—CH ₂ —Phenyl	H	O	MS m/z 560 (M+H) ⁺

第4表(6)



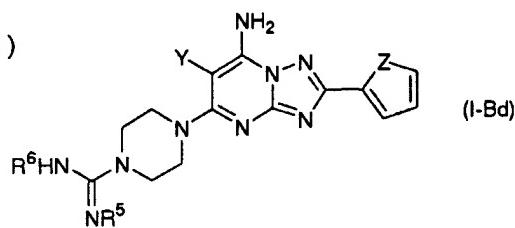
化合物番号	—R ⁵	—NHR ⁶	Y	Z	機器データ
624			H	O	MS m/z 472 (M+H) ⁺
625			H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
626			H	O	MS m/z 504 (M+H) ⁺
627			H	O	MS m/z 510 (M+H) ⁺
628			H	O	MS m/z 534 (M+H) ⁺
629			H	O	MS m/z 470 (M+H) ⁺
630			H	O	MS m/z 522 (M+H) ⁺
631			H	O	MS m/z 485 (M+H) ⁺
632			H	O	MS m/z 525 (M+H) ⁺
633			H	O	MS m/z 550 (M+H) ⁺

第4表(7)



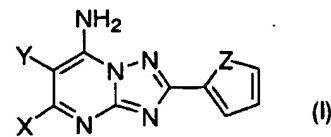
化合物番号	●—R ⁵	●—NHR ⁶	Y	Z	機器データ
634			H	O	MS m/z 474 (M+H) ⁺
635			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
636			H	O	MS m/z 504 (M+H) ⁺
637			H	O	MS m/z 512 (M+H) ⁺
638			H	O	MS m/z 536 (M+H) ⁺
639			H	O	MS m/z 542 (M+H) ⁺
640			H	O	MS m/z 566 (M+H) ⁺
641			H	O	MS m/z 502 (M+H) ⁺
642			H	O	MS m/z 554 (M+H) ⁺
643			H	O	MS m/z 517 (M+H) ⁺
644			H	O	MS m/z 557 (M+H) ⁺
645			H	O	MS m/z 582 (M+H) ⁺

第4表(8)



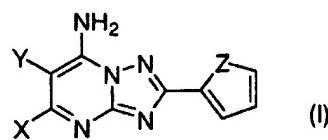
化合物番号	$\bullet-R^5$	$\bullet-NHR^6$	Y	Z	機器データ
646			H	O	MS m/z 488 (M+H) ⁺
647			H	O	MS m/z 512 (M+H) ⁺
648			H	O	MS m/z 518 (M+H) ⁺
649			H	O	MS m/z 542 (M+H) ⁺
650			H	O	MS m/z 478 (M+H) ⁺
651			H	O	MS m/z 530 (M+H) ⁺
652			H	O	MS m/z 493 (M+H) ⁺
653			H	O	MS m/z 533 (M+H) ⁺
654			H	O	MS m/z 558 (M+H) ⁺

第5表(1)



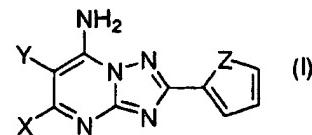
化合物番号	→X	Y	Z	機器データ
655		H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
656		H	O	MS m/z 392 (M+H) ⁺
657		H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
658		H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺
659		H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺
660		H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
661		H	O	MS m/z 404 (M+H) ⁺
662		H	O	MS m/z 377 (M+H) ⁺
663		H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
664		H	O	MS m/z 392 (M+H) ⁺
665		H	O	MS m/z 412 (M+H) ⁺
666		H	O	MS m/z 432 (M+H) ⁺

第5表(2)



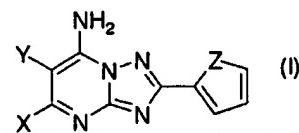
化合物番号	—X	Y	Z	機器データ
667		H	O	MS m/z 379 (M+H)⁺
668		H	O	MS m/z 457 (M+H)⁺
669		H	O	MS m/z 404 (M+H)⁺
670		H	O	MS m/z 377 (M+H)⁺
671		H	O	MS m/z 457 (M+H)⁺
672		H	O	MS m/z 392 (M+H)⁺
673		H	O	MS m/z 412 (M+H)⁺
674		H	O	MS m/z 432 (M+H)⁺
675		H	O	MS m/z 379 (M+H)⁺
676		H	O	MS m/z 457 (M+H)⁺
677		H	O	MS m/z 404 (M+H)⁺
678		H	O	MS m/z 377 (M+H)⁺

第5表(3)



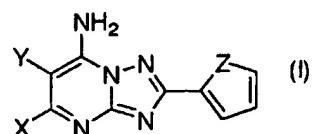
化合物番号	—X	Y	Z	機器データ
679		H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
680		H	O	MS m/z 382 (M+H) ⁺
681		H	O	MS m/z 402 (M+H) ⁺
682		H	O	MS m/z 422 (M+H) ⁺
683		H	O	MS m/z 369 (M+H) ⁺
684		H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
685		H	O	MS m/z 394 (M+H) ⁺
686		H	O	MS m/z 367 (M+H) ⁺
687		H	O	MS m/z 463 (M+H) ⁺
688		H	O	MS m/z 398 (M+H) ⁺
689		H	O	MS m/z 418 (M+H) ⁺
690		H	O	MS m/z 438 (M+H) ⁺

第5表(4)



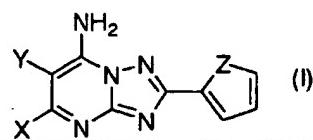
化合物番号	→X	Y	Z	機器データ
691		H	O	MS m/z 385 (M+H) ⁺
692		H	O	MS m/z 463 (M+H) ⁺
693		H	O	MS m/z 410 (M+H) ⁺
694		H	O	MS m/z 383 (M+H) ⁺
695		H	O	MS m/z 375 (M+H) ⁺
696		H	O	MS m/z 361 (M+H) ⁺
697		H	O	MS m/z 373 (M+H) ⁺
698		H	O	MS m/z 377 (M+H) ⁺
699		H	O	MS m/z 377 (M+H) ⁺
700		H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺
701		H	O	MS m/z 389 (M+H) ⁺
702		H	O	MS m/z 389 (M+H) ⁺

第5表(5)



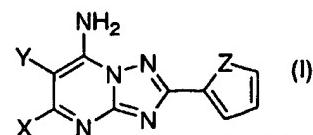
化合物番号	—X	Y	Z	機器データ
703		H	O	MS m/z 389 (M+H) ⁺
704		H	O	MS m/z 393 (M+H) ⁺
705		H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
706		H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
707		H	O	MS m/z 405 (M+H) ⁺
708		H	O	MS m/z 411 (M+H) ⁺
709		H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺
710		H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺
711		H	O	MS m/z 425 (M+H) ⁺
712		H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
713		H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
714		H	O	MS m/z 465 (M+H) ⁺

第5表(6)



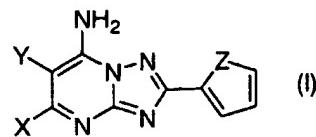
化合物番号	$\rightarrow X$	Y	Z	機器データ
715		H	O	MS m/z 474 (M+H) ⁺
716		H	O	MS m/z 470 (M+H) ⁺
717		H	O	MS m/z 391 (M+H) ⁺
718		H	O	MS m/z 404 (M+H) ⁺
719		H	O	MS m/z 418 (M+H) ⁺
720		H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
721		H	O	MS m/z 448 (M+H) ⁺
722		H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
723		H	O	MS m/z 391 (M+H) ⁺
724		H	O	MS m/z 361 (M+H) ⁺
725		H	O	MS m/z 377 (M+H) ⁺
726		H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺

第5表(7)



化合物番号	←X	Y	Z	機器データ
727		H	O	MS m/z 387 (M+H) ⁺
728		H	O	MS m/z 391 (M+H) ⁺
729		H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
730		H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
731		H	O	MS m/z 403 (M+H) ⁺
732		H	O	MS m/z 411 (M+H) ⁺
733		H	O	MS m/z 411 (M+H) ⁺
734		H	O	MS m/z 423 (M+H) ⁺
735		H	O	MS m/z 427 (M+H) ⁺
736		H	O	MS m/z 433 (M+H) ⁺
737		H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
738		H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺

第5表(8)



化合物番号	—X	Y	Z	機器データ
739		H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
740		H	O	MS m/z 441 (M+H) ⁺
741		H	O	MS m/z 445 (M+H) ⁺
742		H	O	MS m/z 447 (M+H) ⁺
743		H	O	MS m/z 457 (M+H) ⁺
744		H	O	MS m/z 466 (M+H) ⁺
745		H	O	MS m/z 365 (M+H) ⁺
746		H	O	MS m/z 379 (M+H) ⁺
747		H	O	MS m/z 462 (M+H) ⁺
748		H	O	MS m/z 480 (M+H) ⁺
749		H	O	MS m/z 487 (M+H) ⁺
750		H	O	MS m/z 532 (M+H) ⁺

次に、化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：アデノシン受容体拮抗作用（アデノシンA_{2A}受容体結合試験）

Brunnsらの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー(Mol. Pharmacol.), 29, 331 (1986)] を参考に行った。ポリトロンホモジナイザー (Kinematica社製) を用いてラット線条体を氷冷した50 mmol/Lトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (Tris·HCl) 緩衝液 (pH 7.7) 中に懸濁した。懸濁液を遠心分離 (50,000xg, 10分間) し、得られた沈殿物に再び同量の50 mmol/L Tris·HCl緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mg (湿重量) /mL の組織濃度になるように50 mmol/L Tris·HCl緩衝液 [10 mmol/L 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織 (Sigma社製) を含む] を加えて懸濁した。

上記の細胞懸濁液1 mLにトリチウムで標識したCGS 21680[アデノシンA_{2A}受容体作動薬:³H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン:40キューリー/μmol; New England Nuclear社製; ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピュウチックス (J. Pharmacol. Exp. Ther.), 251, 888 (1989)] 50 μL (最終濃度4.0 nmol/L)および試験化合物懸濁液50 μLを加えた。混合液を25°Cで120分間静置した後、ガラス纖維濾紙 (GF/C; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5 μLの50 mmol/L Tris·HCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス纖維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-H; 和光純薬工業社製) を加え、放射能量を液体シンチレーションカウンター (Packard社製) で測定した。

試験化合物のA_{2A}受容体結合 (³H-CGS 21680結合) に対する阻害率の算出は次式により行った。

$$\text{阻害率} = (1 - \frac{\text{試験化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}}) \times 100$$

全結合量：試験化合物非存在下での³H-CGS 21680結合放射能量

非特異的結合量：100 mmol/Lシクロベンチルアデノシン (CPA; Sigma社製) 存在下での³H-CGS 21680結合放射能量

試験化合物存在下での結合量：各種濃度の試験化合物存在下での³H-CGS

21680結合放射能量

結果を第6表に示す。

第6表 アデノシンA_{2A}受容体結合阻害率(%)

化合物番号	10^{-7} mol/L
44	55
170	45
238	81
259	66
265	78
269	59
656	74
672	50
677	63
680	68
688	91
709	74
712	80
716	83
718	71
719	72
720	57
727	65

第6表より、化合物(I)はいずれも優れたアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有しており、本発明に係る化合物(I)がアデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する、例えばパーキンソン病の治療および／または予防に有効であることが示された。

試験例2：CGS 21680誘発カタレプシーに対する作用

パーキンソン病は黒質一線条体ドバミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。アデノシンA_{2A}受容体作動薬であるCGS 21680を脳室内に投与するとアデノシンA_{2A}受容体を介して線条体の中型棘状神経(medium sized spiny neuron)におけるGABA作動性抑制性シナップス伝達が直接抑制される [ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス(J. Neurosci.), 16, 605 (1996)]。この結果は、アデノシンA_{2A}受容体作動薬が線条体から淡蒼球外節へのGABA作動性神経の出力に対して促進的に機能しており、CGS 21680投与によりカタレプシーが惹起され

ることを示唆している。

5週令の雄性ddY系マウス（体重22～25 g、日本Slc）を1群につき10匹用いて実験を行った。CGS 21680（RBI社製）を生理食塩液（大塚製薬社製）に溶解し、 $10 \mu\text{g}/20 \mu\text{L}$ をマウス脳室内に注入した。試験化合物は0.3% Tween80〔ポリオキシレン(20)ソルビタンモノオレエート〕含有蒸留水（大塚製薬社製）で懸濁して用いた。CGS 21680を脳室内に注入する30分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液〔0.3%Tween80含有蒸留水：対照〕をそれぞれ経口投与した（10 mg/kg、マウス体重10 gあたり0.1 mL）。試験化合物投与1時間後、1匹ずつ高さ4.5 cm、幅1.0 cmの垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。

効果の判定は、以下の判断基準を用いて1群10匹のカタレプシースコアを合計して行った（満点50点）。カタレプシー緩解反応動物数は10例中のカタレプシースコアが3点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

＜カタレプシースコア＞

「0」：前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満

「1」：前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満で、後肢での持続時間が5秒未満

「2」：前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上で、後肢での持続時間が5秒未満

「3」：（1）前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満、または（2）前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満で、後肢での持続時間が5秒以上

「4」：（1）前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上で、後肢での持続時間が5秒以上、10秒未満、または（2）前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満で、後肢での持続時間が10秒以上

「5」：前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

結果を第7表に示す。

第7表

化合物番号	使用動物数	合計スコア	緩解反応動物数	緩解率(%)
対照 (0.3% Tween80)	10	50	0	0
716	10	5	9	90
718	10	2	10	96
719	10	9	9	82

第7表より、本発明に係る化合物(I)がパーキンソン病に対して優れた治療効果を有することが明らかとなった。

本発明により提供されるこれらの新規化合物の用途は本発明の医薬の有効成分としての使用に限定されることはなく、他の医薬の有効成分や他の化合物の製造用中間体等の用途に使用することもできる。上記新規化合物に係る本発明の範囲には、このような他の用途が含まれることはいうまでもない。また、上記の新規化合物については、薬理上許容される上記の塩等の任意の塩のほか、任意の水和物または溶媒和物も本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等をあげることができる。さらに、1または2個以上の不斉炭素が存在する場合には、任意の光学活性体またはジアステレオ異性体等の純粋な形態の異性体、異性体の任意の混合物、またはラセミ体も本発明の範囲に包含される。

本発明の医薬は、化合物(I)およびその薬理上許容される塩、並びにそれらの水和物および溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含むことを特徴しており、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症、うつ病等の治療および/または予防に用いることができる。本発明の医薬の特に好適な対象はパーキンソン病である。本発明の医薬としては、有効成分である上記物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と1または2以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。このような医薬組成物は、それ自体製剤学の分野で周知または慣用の方法に従って製造することが可能である。また、医薬組成物の形態の本発明の医薬には、他の医薬の有効成分が1または2以上含まれていてもよい。なお、本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳類動物に適用可能である。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口または非経口投与のいずれから治療および／または予防のために最も効果的な投与経路を選択することができる。経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。経口投与に適する製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等をあげることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤等をあげることができる。

経口投与に適する液体製剤の製造には、例えば、水；蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等の製剤用添加物を用いることができる。また、錠剤、散剤、顆粒剤等の固形製剤の製造には、例えば、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤；澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリン等の可塑剤等を用いることができる。

非経口投与に適する製剤のうち注射剤等の血管内投与用製剤は、好ましくはヒト血液と等張の水性媒体を用いて調製することができる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、または塩水とブドウ糖溶液の混合物から選ばれる水性媒体を用い、常法に従って適當な助剤とともに溶液、懸濁液、または分散液として調製することができる。非経口用の製剤の製造には、例えば、希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1または2以上の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量および投与頻度は特に限定されず、有効成分である上記物質の種類、投与経路、治療および／または予防の目的、患者の年齢および体重、症状の性質および重篤度等の種々の条件に応じて適宜選択することが可能である。例えば、成人1日当たり1～50mg/kgを3～4回に分けて投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例および参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明

の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。なお、以下でEtOHは、エタノールを表す。

参考例1： 7-アミノ-5-クロロ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物a）

WO99/43678公報に記載の5,7-ジクロロ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(17.4 g, 68.2 mmol)と2-プロパノールの混合物にアンモニア水38 mLを加え40°Cで攪拌した。1時間後、2時間後および3時間後にアンモニア水を20 mLずつ加え、そのつど40°Cで攪拌した。放冷後、反応溶液に水を加えて析出した結晶を濾取することにより、目的物と原料の混合物を12.6 g得た。これに2 mol/Lアンモニア-2-プロパノール溶液80 mLおよびジメチルスルホキシド0.5 mLを加え40°Cで1.5時間攪拌した後、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液20 mLを加えて同温で2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取することにより、化合物a (11.6 g, 49.2 mol, 72%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6.28 (s, 1 H), 6.71 (dd, J = 1.5, 3.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.4-8.6 (br s, 2 H).

参考例2： 7-アミノ-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ビペラジン-1-イル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物b）

参考例1で得られた化合物a (6.00 g, 25.5 mmol) およびN-メチル-2-ピロリジン（以下、NMP）60 mLの混合物にtert-ブチルピペラジンカルボキシレート9.50 g (51.0 mmol) を加え110°Cで4時間攪拌した。反応溶液に水を加えて油状物と水層に分離した。油状物を2-プロパノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより目的物を得た。一方、水層から析出した結晶を濾取することにより目的物を得た。両者を合わせて2-プロパノール-ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより化合物b (6.74 g, 17.5 mol, 69%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.43 (s, 9 H), 3.4-3.5 (m, 4 H), 3.5-3.6 (m, 4 H), 5.65 (s, 1 H), 6.66 (dd, J = 2.0, 3.4 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 0.9, 3.4 Hz, 1 H), 7.4-7.5 (br s, 2 H), 7.84 (dd, J = 0.9, 2.0 Hz, 1 H).

参考例3： 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-ビペラジニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物c）

参考例2で得られた化合物b (5.41 g, 14.0 mmol) とジクロロメタン40 mLの混合物にトリフルオロ酢酸20 mLを加えて室温で0.5時間攪拌した。減圧下に溶媒留去し得られた残留物にメタノール、イオン交換レジン（バイオラッド社製AG 1-X8) 32 g (56 mmol) を加え室温で15分間攪拌した後、反応混合物をfiltrationした。メタノールでレジン洗浄を行った。濾液と洗浄液を合わせ、減圧下で溶媒留去し、得られた残留物をアセトン-ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより化合物c (3.27 g, 11.5 mol, 82%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.7-2.9 (br s, 4 H), 3.4-3.6 (br s, 4 H), 5.63 (s, 1 H), 6.66 (dd, J = 1.7, 3.2 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.4-7.5 (br s, 1 H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1 H).

参考例4： 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物d）

WO99/43678公報に記載の5-クロロ-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物A）(980 mg, 2.54 mmol)をテトラヒドロフラン(25 mL)に溶解し、2-ホルミルベンゼンボロン酸(600 mg, 4.00 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(2 mol/L, 5.0 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (150 mg, 0.130 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件下で9時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶し、結晶状の化合物d (940 mg, 2.06 mmol, 81%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.28 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.7-7.4 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.0-6.85 (m, 3 H), 6.86 (br s, 1 H), 6.58 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 4.60 (br s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H).

EI-MS m/z 455 (M⁺).

参考例5： 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-(3-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物e）

化合物A (1.95 g, 5.06 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL)、3-ホルミル

ベンゼンボロン酸(1.15 g, 7.67 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(2 mol/L, 10 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(300 mg, 0.260 mmol)を用い、34.5時間反応を行う以外は、参考例4と同様の方法により、化合物e(2.12 g, 4.65 mmol, 92%)を得た。

¹H NMR(270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 10.11(s, 1 H), 8.58(t, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.46(dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.99(dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.66(t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.60(dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.30(dd, J = 3.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.02-6.88(m, 3 H), 6.68(s, 1 H), 6.66(br t, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.66(d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.90(s, 3 H), 3.90(s, 3 H).

EI-MS m/z 455(M⁺).

元素分析: C₂₅H₂₁N₅O₄ 1.1 H₂Oとして

実測値 C, 63.12, H, 4.69; N, 14.59.

計算値 C, 63.18; H, 4.92; N, 14.73.

参考例6: 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(化合物f)

2-ホルミルベンゼンボロン酸の代わりに4-ホルミルベンゼンボロン酸を用い、31.5時間反応を行う以外は、参考例4と同様の方法により、化合物f(939 mg, 2.06 mmol, 81%)を得た。

¹H NMR(270 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 10.10(s, 1 H), 8.27(d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.99(d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.67(d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.31(d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.00-6.86(m, 3 H), 6.7(br s, 1 H), 6.67(s, 1 H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.66(d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.90(s, 3 H), 3.89(s, 3 H).

EI-MS m/z 455(M⁺).

参考例7: 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(化合物g)

化合物A(983 mg, 2.55 mmol)を無水ジメチルホルムアミド(DMF)(15 mL)に溶解し、2-ホルミル-3-チオフェンボロン酸(600 mg, 3.85 mmol)、ジイソブロピルエチルアミン(1.0 mL, 5.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(100 mg, 86.5 μmol)を加え、アルゴン雰囲気下、加熱還

流条件下38時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶し、結晶状の化合物g (673 mg, 1.46 mmol, 57%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.62 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.01-6.87 (m, 3 H), 6.81 (br s, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H).
EI-MS m/z 461 (M⁺).

元素分析 : C₂₃H₁₉N₅O₄S 0.7 H₂Oとして

実測値 C, 58.16; H, 4.23; N, 14.52.

計算値 C, 58.27; H, 4.34; N, 14.77.

参考例8 : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-(3-ホルミルフラン-2-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン (化合物h)

化合物A (979 mg, 2.54 mmol)、無水DMF (15 mL)、3-ホルミル-2-フランボロン酸 (600 mg, 4.29 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 5.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (100 mg, 86.5 μmol)を用い、25.5時間反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1で溶出)で精製後、酢酸エチルで結晶化を行う以外は、参考例4と同様の方法により、化合物h (206 mg, 0.462 mmol, 18%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.13 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.0-6.87 (m, 3 H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 6 H).

EI-MS m/z 445 (M⁺).

参考例9 : 7-アミノ-5-(2-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン (化合物i)

参考例4で得られた化合物d (47 mg, 0.10 mmol)をトリフルオロ酢酸 (1.0 mL)

に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸(0.10 mL, 1.1 mmol)を加え室温で15.5時間静置した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出して得られた有機層に飽和食塩水による洗浄、無水硫酸マグネシウムによる乾燥、溶媒留去を順次施した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で展開)で精製し、化合物i(14 mg, 44 mmol, 44%)を得た。
¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.16 (s, 1 H), 8.40 (br s, 2 H), 8.0-7.5 (m, 4 H), 7.93 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H).
EI-MS m/z 305 (M⁺).

参考例10： 7-アミノ-5-(3-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(化合物j)

参考例5で得られた化合物e(2.53 g, 5.68 mmol)をジクロロメタン(150 mL)に溶解し、水(7.5 mL)およびDDQ(3.51 g, 15.5 mmol)を加え、室温で58時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液(2 mol/L)を加え、析出した結晶を濾取・水洗し、メタノールでトリチュレーションを行った。真空下で乾燥後、淡黄色結晶状の化合物j(1.04 g, 3.41 mmol, 60%)を得た。一方、水層をクロロホルムで抽出し得られた有機層には飽和食塩水による洗浄、無水硫酸マグネシウムによる乾燥、溶媒留去を順次施した。得られた結晶を濾取・水洗し、メタノールでトリチュレーションを行った。真空下で乾燥後、化合物j(117 mg, 0.384 mmol, 7%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.15 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.40 (br d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 8.32 (br s, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.79 (br t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.73 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1 H).

EI-MS m/z 305 (M⁺).

参考例11： 7-アミノ-(4-ホルミルフェニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(化合物k)

参考例6で得られた化合物f(939 mg, 2.06 mmol)をジクロロメタン(60 mL)に溶解し、水(3.0 mL)およびDDQ(2.38 g, 10.5 mmol)を加え室温で46時間

攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol/L) を加え、析出した結晶を濾取・水洗し、メタノールでトリチュレーションを行った。真空下で乾燥後、化合物k (452 mg, 1.48 mmol, 72%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.11 (s, 1 H), 8.35 (br s, 2 H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.72 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1 H).

EI-MS m/z 305 (M⁺).

参考例12： 7-アミノ-5-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物m）

参考例7で得られた化合物g (550 mg, 1.19 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、水 (2.0 mL) およびDDQ (1.00 g, 4.41 mmol) を加え室温で65時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol/L) を加え、析出した結晶を濾取・水洗し、メタノールでトリチュレーションを行った。真空下で乾燥後、化合物m (93 mg, 0.30 mmol, 25%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.55 (s, 1 H), 8.40 (br s, 2 H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H).

EI-MS m/z 311 (M⁺).

参考例13： 7-アミノ-5-(3-ホルミルフラン-2-イル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物n）

参考例8で得られた化合物h (323 mg, 0.725 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、水 (3.0 mL) およびDDQ (500 mg, 2.20 mmol) を加え室温で6日間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol/L) を加え、析出した結晶を濾取・水洗し、メタノールでトリチュレーションを行った。真空下で乾燥後、化合物n (160 mg, 0.543 mmol, 75%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.95 (s, 1 H), 8.51 (br s, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.21 (br d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.73 (br s, 1 H).

EI-MS m/z 295 (M⁺).

参考例14： 5,7-ジヒドロキシ-2-(2-フリル)-6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物o）

氷冷したエタノールに60%水素化ナトリウム(14.15 g, 353.7 mmol)を少量ずつ添加し、氷冷下、メチルマロン酸ジエチルエステル(61.61 g, 353.7 mmol)および公知の3-アミノ-5-(2-フリル)-1,2,4-トリアゾール(17.70 g, 117.9 mmol)を加えた後、60時間還流した。室温に冷却後、水(354 ml)を加え、10%塩酸(400 ml)で酸性とし、室温で1時間攪拌した。得られた結晶を濾取、乾燥して、化合物o(24.36 g, 89%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.87 (s, 3 H), 6.71 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

参考例15： 5,7-ジクロロ-2-(2-フリル)-6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物p）

氷冷したオキシ塩化リン(79 mL)に参考例14で得られた化合物o(15.86 g, 68.36 mmol)を加え、2時間還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物に、氷冷下、水(350 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。得られた結晶を濾取、乾燥して、化合物p(18.38 g, 定量的)を淡褐色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.60 (s, 3 H), 6.60 (dd, J = 1.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 1.0, 3.5 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1 H).

参考例16： 7-アミノ-5-クロロ-2-(2-フリル)-6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物q）

参考例15で得られた化合物p(18.38 g, 68.30 mmol)をメタノール(68 mL)に懸濁し、アンモニアーメタノール溶液(7 mol/L, 97 mL)を加えて、室温で3時間攪拌した。水(350 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌し、得られた結晶を濾取、乾燥して、化合物q(13.21 g, 77%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 6.71 (dd, J=3.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 1.0, 3.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 1.7, 1.0 Hz, 1 H), 8.36 (br s, 2 H).

参考例17： 7-アミノ-5-(4-カルボキシペリジノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物r）

参考例1で得られた化合物a(6.03 g, 25.6 mmol)をN-メチルピロリドン(45 mL)に溶解し、イソニペコチン酸エチルエステル(7.89 mL, 51.2 mmol)を加え、110°Cで4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール(100 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(1 mol/L, 50 mL, 50 mmol)を加え80°Cで30分間攪拌した。反応液を減圧下で半分の体積まで濃縮し、残渣を水で希釈した。濃塩酸で反応液をpH 5に調節し、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。得られた結晶を減圧下乾燥し、淡黄色結晶として化合物r(8.63 g, 24.2 mmol, 92%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.43 (m, 2 H), 1.88 (br d, J = 10.2 Hz, 2 H), 2.45-2.60 (m, 1 H), 3.04 (br t, J = 10.2 Hz, 2 H), 4.16 (br d, J = 13.4 Hz, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 6.64 (dd, J = 1.7, 3.4 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 0.8, 3.4 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 2 H), 7.81 (dd, J = 0.8, 1.7 Hz, 1 H), 12.26 (br s, 1 H).

実施例1： 化合物1～288

化合物1～288は、以下の方法で得られた。

工程1 化合物(VII)の調製

R^{1A}NH₂(式中、R^{1A}は化合物1～288のR¹に相当する基である)(1 mol/L クロロホルム溶液, 0.12 mL, 0.12 mmol)とR^{2A}CHO(式中、R^{2A}は化合物1～288のR²に相当する基である)(0.5 mol/L メタノール溶液, 0.15 mL, 0.075 mmol)を96ウェルマイクロタイヤプレートに加えて密閉し、室温で1時間攪拌した。反応溶液にメタノール(0.2 mL)、およびアンバーライトIRA-400に担持された水素化ホウ素(0.15 mL, アルドリッヂ社製)を加えて密閉し、室温で4～16時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム(0.3 mL)およびホルミルポリスチレン(1% ジビニルベンゼン共重合体, 0.15 mL, ローディング率: 1.0-1.5 mmol/g)を加えて密閉し、室温で1～3日間攪拌した。得られた反応溶液を濾過した後、濾液にN-メチルピロリドン(0.2 mL)を加え、濃縮することにより、化合物(VII)のN-メチルピロリドン溶液を得た。

工程2

工程1で得られた化合物(VII)のN-メチルピロリドン溶液に、参考例1で得ら

れた7-アミノ-5-クロロ-2-(2-フリル)トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.3 mol/L N-メチルピロリドン溶液, 0.1 mL, 0.03 mmol)を加えて密閉し、130°Cで1日間攪拌した。得られた反応溶液にN-(2-メルカプトエチル)アミノメチルボリスチレン(1% ジビニルベンゼン共重合体, 0.075 mL, ローディング率：約1.3 mmol/g)を加えて密閉し、130°Cで1日間攪拌した。得られた反応溶液にクロロホルム(0.4 mL)、ポリビニルピリジン(2% ジビニルベンゼン共重合体, 0.075 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド(2% ジビニルベンゼン共重合体, 0.075 mL, ローディング率：約2.1 mmol/g)を加えて密閉し、室温で1日間攪拌した。得られた反応溶液を濾過した後、バリアン社製ポンデシルSCX(BONDESIL SCX)カラムを用い、固相抽出することにより、化合物1～288を通算収率30-60%で得た。

実施例2： 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(2-メトキシベンジルアミノ)-6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物289）

参考例16で得られた化合物q (400 mg, 1.60 mmol)、2-メトキシベンジルアミン (1.10 g, 8.00 mmol) および炭酸ナトリウム (509 mg, 4.80 mmol) をジメチルスルホキシド (9 mL) 中、170°Cで40分間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、化合物289 (546 mg, 97%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.05 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.62 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 7.19 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1 H).

実施例3： 7-アミノ-2-(2-フリル)-6-メチル-5-モルホリノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物290）

実施例2と同様の方法により、参考例16で得られた化合物qおよびモルホリンから、化合物290 (83%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.05 (s, 3 H), 3.18 (t, J = 4.3 Hz, 4 H), 3.72 (t, J = 4.3 Hz, 4 H), 6.66 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.51 (s, 2 H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

実施例4： 7-アミノ-2-(2-フリル)-6-メチル-5-(4-フェニルビペラジン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物291）

実施例2と同様の方法により、参考例16で得られた化合物qおよびN-フェニルビペラジンから、化合物291(60%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.10 (s, 3 H), 2.51-2.52 (m, 4 H), 3.30-3.32 (m, 4 H), 6.68 (dd, J = 1.8, 3.6 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.54 (s, 2 H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

実施例5： 7-アミノ-2-(2-フリル)-6-メチル-5-(4-メチルビペラジン-1-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物292）

実施例2と同様の方法により、参考例16で得られた化合物qおよびN-メチルビペラジンから、化合物292(58%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.04 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.44 (m, 4 H), 3.19 (m, 4 H), 6.67 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.48 (s, 2 H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

実施例6： 7-アミノ-5-(2-フルオロベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン（化合物293）

実施例2と同様の方法により、参考例16で得られた化合物qおよび2-フルオロベンジルアミンから、化合物293(50%)を白色結晶として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.02 (s, 3 H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.62 (dd, J = 1.7, 3.4 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 1.7, 3.4 Hz, 1 H), 7.06-7.31 (m, 4 H), 7.49 (s, 2 H), 7.80 (dd, J = 1.0, 1.7 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1 H).

実施例7： 化合物294～566

化合物294～566は、以下の方法で得られた。

工程1 化合物(XV)の調製

R^{6A}NH₂（式中、R^{6A}は化合物294～566のR^{6a}に相当する基である）(1 mol/L クロロホルム溶液, 0.10 mL, 0.10 mmol)とR^{8A}CHO（式中、R^{8A}は化合物294～566のR⁸に相当する基である）(0.5 mol/L メタノール溶液, 0.15 mL, 0.075 mmol)を96ウェルマイクロタイプレートに加えて密閉し、室温で2時間攪拌した。反

応溶液にアンバーライト IRA-400 に担持された水素化ホウ素(0.15 mL, アルドリッヂ社製)を加えて密閉し、室温で12時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム(0.5 mL)、およびホルミルポリスチレン(1% ジビニルベンゼン共重合体, 0.15 mL, ローディング率 : 1.0-1.5 mmol/g)を加えて密閉し、室温で2日間攪拌した。得られた反応溶液を濾過した後、樹脂をメタノール(0.7 mL) およびメタノール／クロロホルム混合溶媒(1/5, 0.6 mL)で洗浄した。有機層を全て合わせ、塩酸-メタノール／酢酸エチル(4/1) (1mol/L, 0.075 mL)で酸性にした後、溶媒を留去し、化合物(XV)の塩酸塩を得た。

工程 2

工程1で得られた化合物(XV)の塩酸塩に、参考例17で得られた化合物r(0.06 mol/Lクロロホルム懸濁液, 0.50 mL, 0.030 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.25 mol/Lクロロホルム／テトラヒドロフラン(3/1)溶液, 0.12 mL, 0.030 mmol)、トリエチルアミン(1.0 mol/Lクロロホルム溶液, 0.070 mL, 0.070 mmol)およびN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのポリスチレン担持体(1%ジビニルベンゼン共重合体, 0.15 mL, ローディング率 : 1.0-1.5 mmol/g)を加え、50～55°Cで20時間攪拌した。反応混合物中の樹脂を濾別し、クロロホルム(1.8 mL)で洗浄後、有機層を全て合わせ、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム／メタノール混合溶媒(10/1, 0.60 mL)に溶解し、バイオラッドAG 1-X8(0.30 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物中の樹脂を濾別し、樹脂をクロロホルム／メタノール混合溶媒(3/1, 1.8 mL)で洗浄後、有機層を全て合わせ、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム(0.70 mL)に溶解し、ポリビニルピリジン(2% ジビニルベンゼン共重合体, 0.075 mL)およびベンゾイルクロリドポリマーバウンド(2%ジビニルベンゼン共重合体, 0.075 mL, ローディング率 : 約2.1 mmol/g)を加えて密閉し、室温で1日間攪拌した。反応混合物中の樹脂を濾別し、樹脂をクロロホルム／メタノール混合溶媒(4/1, 1.2 mL)で洗浄後、有機層を全て合わせ、溶媒を留去し、化合物294～566を平均通算収率約50%で得た。

実施例8： 化合物567～654

参考例3で得られた化合物c(20 mg, 0.070 mmol)をクロロホルム(0.50 mL)

に溶解し、R^{5A}-NCS（式中、R^{5A}は化合物567～654のR⁵に相当する基である）のクロロホルム溶液（1.0 mol/L, 0.090 mL, 0.090 mmol）を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物にアミノメチルポリスチレン（200～400メッシュ、2% ジビニルベンゼン共重合体, 0.15 mL, ローディング率：2 mmol/g以上）およびクロロホルム（0.20～0.30 mL）を加え、室温でさらに20時間攪拌した後、レジンを濾別し、クロロホルムで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて濃縮し、残渣にヨウ化メチルのクロロホルム溶液（0.16 mol/L, 0.50 mL, 0.080 mmol）を加え、55°Cで4時間攪拌した。反応混合物中の揮発分を留去し、残渣に1,4-ジオキサン（0.30 mL）、R^{6B}NH₂（式中、R^{6B}は化合物567～654のR⁶に相当する基である）のクロロホルム溶液（1.0 mol/L, 0.13 mL, 0.13 mmol）を加え、80°Cで2日間攪拌した。反応混合物にクロロホルム（0.40 mL）およびホルミルポリスチレン（100～200メッシュ、1% ジビニルベンゼン共重合体, 0.30 mL, ローディング率：1.0・1.5 mmol/g）を加え、室温で終夜攪拌した後、レジンを濾別し、メタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて濃縮後、残渣をメタノールに溶解し、ポンデシルSCX（バリアン社製、0.30 mL）に吸着させた。メタノールおよびアンモニアのメタノール溶液（2 mol/L）で十分に洗浄後、固相を塩酸の酢酸エチル溶液（4 mol/L）とメタノールの混合溶液（1:20）で処理し、目的物を溶出した。揮発分を留去後、メタノール（0.60 mL）に再溶解し、AG 1-X8（バイオラッド社製、0.30 mL）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。レジンを濾別し、メタノールで洗浄後、濾液と洗浄液を併せて濃縮し、化合物567～654を平均通算収率30%で得た。

実施例9： 化合物655～750

参考例9～13で得られた化合物i～n（0.030 mmol）のいずれかをN-メチルピロリドン（0.10 mL）に溶解し、R^{9A}R^{10A}NH（式中、R^{9A}およびR^{10A}はそれぞれ化合物655～750のR⁹およびR¹⁰に相当する基である）のN-メチルピロリドン溶液（1.0 mol/L, 0.060 mL, 0.060 mmol）および酢酸（0.010 mL）を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水素化トリアセトキシホウ素のN-メチルピロリドン懸濁液（0.30 mol/L, 0.30 mL, 0.090 mmol）を加え、引き続き室温で2日間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で留去後、残渣にクロロホルム（0.50 mL）

および水酸化ナトリウム水溶液（2 mol/L, 0.20 mL）を加え、室温で30分間攪拌した。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、目的物を含む粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=5/1で溶出）で精製し、化合物655～750を通算収率2～35%で得た。さらに目的化合物は必要に応じ、少量の酢酸エチルに溶解後、塩酸の酢酸エチル溶液（4 mol/L）を加えることにより塩酸塩として単離した。

代表化合物の分析結果を以下に示す。

{4-[3-[7-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンジル}ビペラジン-1-イル}フラン-2-イルメタノン塩酸塩（化合物716の塩酸塩）

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.44 (br s, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.65 (br t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.73 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.49 (m, 4 H), 4.0-3.0 (m, 6 H).

EI-MS m/z 469 (M⁺).

元素分析 : C₂₅H₂₃N₇O₃ 2 HCl 1.5 H₂Oとして

実測値 C, 52.41; H, 5.29; N, 16.55.

計算値 C, 52.24; H, 5.01; N, 17.06.

4-[3-[7-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンジル}ビペラジン-1-カルボキシアルデヒド塩酸塩（化合物718の塩酸塩）

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.38 (br s, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.65 (br t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 4.47 (br s, 2 H), 4.3-2.8 (m, 8 H).

EI-MS m/z 403 (M⁺).

元素分析 : C₂₁H₂₁N₇O₂ 2 HCl 1.5 H₂Oとして

実測値 C, 50.35; H, 5.49; N, 19.13.

計算値 C, 50.11; H, 5.21; N, 19.48.

1-[4-[3-[7-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンジ

ル}ビペラジン-1-イル}エタノン塩酸塩（化合物719の塩酸塩）

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.43 (br s, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.65 (br t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 4.46 (br s, 2 H), 4.2-3.9 (m, 4 H), 3.6-2.8 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H).

EI-MS m/z 417 (M⁺).

元素分析 : C₂₂H₂₃N₇O₂ 2 HCl 2.3 H₂Oとして

実測値 C, 49.92; H, 5.74; N, 18.06.

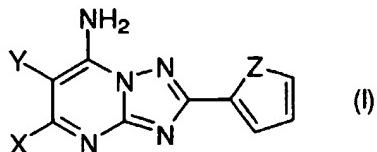
計算値 C, 49.69; H, 5.61; N, 18.44.

産業上の利用可能性

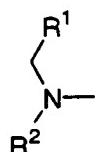
本発明により、アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有し、アデノシンA_{2A}受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病等の治療および／または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩が提供される。

請求の範囲

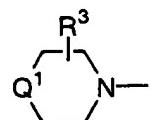
1. 式 (I)



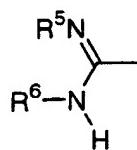
{式中、Yは水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル基を表し、Zは酸素原子または硫黄原子を表し、Xは



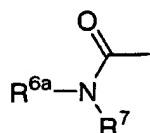
(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換の複素環基を表し、R²は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す。ただし、Yが水素原子であり、かつR¹が置換もしくは非置換のアリール基または置換もしくは非置換のアラルキル基である場合、R²は水素原子または低級アルキル基ではない)、



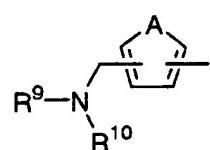
{式中、Q¹は酸素原子、-CH₂-または-NR⁴- [式中、R⁴は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基または



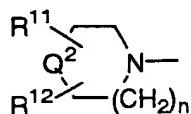
(式中、 R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表し、 R^6 は置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す)を表す]を表し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基または



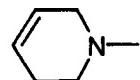
[式中、 R^{6a} は前記 R^6 と同義であり、 R^7 は水素原子または $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ (式中、 R^8 は置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]を表す。ただし、Yが水素原子である場合、 Q^1 は酸素原子または $-\text{NR}^{4a}-$ (式中、 R^{4a} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表す)ではなく、かつ Q^1 が $-\text{CH}_2-$ である場合には、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアリール基ではない}または



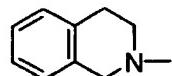
{式中、Aは酸素原子、硫黄原子または-CH=CH-を表し、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしく非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリール低級アルキル基を表すか、あるいはR⁹およびR¹⁰が隣接するNと一緒にになって



[式中、Q²は酸素原子、硫黄原子、-NH-または-CH₂-を表し、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の複素環基、低級アルコキシル基、ヒドロキシリ基、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基、-COR¹³（式中、R¹³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のアリール基または置換もしくは非置換の複素環基を表す）、-NHCOR^{13a}（式中、R^{13a}は前記R¹³と同義である）または-OCOR^{13b}（式中、R^{13b}は前記R¹³と同義である）を表し、nは0～5の整数を表す]、



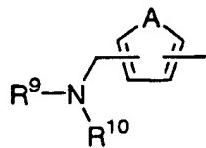
または



を形成する} を表す} で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

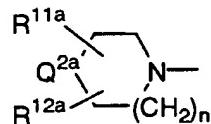
2. Zが酸素原子である請求の範囲第1項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

3. Xが



(式中、A、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ前記と同義である)であり、Yが水素原子である請求の範囲第1項または第2項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

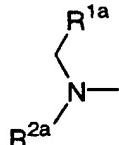
4. Aが-CH=CH-であり、R⁹およびR¹⁰が隣接するNと一緒にになって



[式中、nは前記と同義であり、Q^{2a}は-NH-を表し、R^{11a}およびR^{12a}はそれぞれ独立して水素原子または-COR^{13c}（式中、R^{13c}は水素原子、低級アルキル基または複素環基を表す）を表す]を形成する請求の範囲第3項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

5. Aが硫黄原子であり、R⁹およびR¹⁰の一方が水素原子、他方が置換低級アルキル基である請求の範囲第3項記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

6. Xが



(式中、R^{1a}は置換もしくは非置換の複素環基を表し、R^{2a}は置換もしくは非置換の低級アルキル基または置換もしくは非置換のアラルキル基を表す)であり、Yが水素原子である請求項1または2記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

7. 請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

8. 請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアデ

ノシンA_{2A}受容体拮抗剤。

9. 請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ビリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有するパーキンソン病治療および／または予防剤。

10. アデノシンA_{2A}受容体拮抗剤の製造のための請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ビリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

11. パーキンソン病治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ビリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の使用。

12. 請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ビリミジン誘導体またはその薬理上許容される塩の有効量を投与することからなるパーキンソン病治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P25/16, 25/24, 25/28,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P25/16, 25/24, 25/28,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 99/43678 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 02 September, 1999 (02.09.99), Full text & AU 2639299 A	1-4, 7-11 5, 6
A	JP 4-99775 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 March, 1992 (31.03.92), (Family: none)	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
21 November, 2002 (21.11.02)

Date of mailing of the international search report
03 December, 2002 (03.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08666

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 12 pertains to method for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P25/16,
25/24, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P25/16,
25/24, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 99/43678 A1 (協和醸酵工業株式会社) 1999.09.02 全文参照 & AU 2639299 A	1-4, 7-11 5, 6
A	JP 4-99775 A (第一製薬株式会社) 1992.03.31 ファミリーなし	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 11. 02

国際調査報告の発送日

03.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

胡田 尚則



4 P 7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲12に記載された発明は、人の身体の治療による処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。